



Коротке резюме Настанови з клінічної практики щодо лікування цукрового діабету в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (KDIGO) 2022 р.: оновлення на підставі нових, оперативно отриманих доказових даних

Peter Rossing^{1,2}, M. Luiza Caramori³, Juliana C.N. Chan^{4,5}, Hidde J.L. Heerspink⁶,
Clint Hurst⁷, Kamlesh Khuntia⁸, Adrian Liew⁹, Erin D. Michos¹⁰, Sankar D. Navaneethan^{11,12},
Wasu A. Olowu¹³, Tami Sadusky¹⁴, Nikhil Tandon¹⁵, Katherine R. Tuttle¹⁶, Christoph Wanner¹⁷,
Katy G. Wilkens¹⁸, Sophia Zoungas¹⁹, Jonathan C. Craig^{20,21}, David J. Tunnicliffe^{21,22},
Marcello A. Tonelli²³, Michael Cheung²⁴, Amy Earley²⁴, Ian H. de Boer²⁵

¹ Копенгагенський діабетичний центр ім. Н. Стено (Steno Diabetes Center Copenhagen), Копенгаген, Данія;

² Копенгагенський університет (University of Copenhagen), Копенгаген, Данія; ³ Кафедра діабету, ендокринології й обміну речовин, Університет Мінесоти (University of Minnesota), Мінеаполіс, Мінесота, США;

⁴ Кафедра медицини та лікарських засобів, Університет діабету й ожиріння в Гонконзі (Hong Kong Institute of Diabetes and Obesity), Гонконг, Китай; ⁵ Інститут медичних наук Лі Ка Шин, Китайський університет у Гонконзі (Li Ka Shing Institute of Health Science, The Chinese University of Hong Kong), Гонконг, Китай; ⁶ Кафедра клінічної фармації та фармакології, Гронінгенський університет, Медичний центр Гронінгенського університету (University of Groningen, University Medical Center Groningen), Гронінген, Нідерланди; ⁷ Г'юстон, Техас, США; ⁸ Науково-дослідний центр діабету, Лестерський університет, Головна лікарня Лестера (University of Leicester, Leicester General Hospital), Лестер, Велика Британія; ⁹ Клініка The Kidney & Transplant Practice, лікарня Маунт Елізабет Новена (Mount Elizabeth Novena Hospital), Сінгапур; ¹⁰ Кафедра кардіології, Університет Джона Гопкінса, факультет медицини (Johns Hopkins University School of Medicine), Балтімор, Меріленд, США; ¹¹ Підрозділ нефрології, кафедра медицини, Інститут здоров'я нирок Зельцмана, медичний коледж Бейлора (Selzman Institute for Kidney Health, Baylor College of Medicine), Г'юстон, Техас, США; ¹² Підрозділ нефрології, Медичний центр зі справ ветеранів Майкла Е. ДеБейкі (Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center), Г'юстон, Техас, США; ¹³ Відділення дитячої нефрології та артеріальної гіпертензії, Комплекс навчальних клінік університету Обафемі Аволово (Obafemi Awolowo University Teaching Hospitals Complex), Іле-Іфе, штат Осун, Нігерія; ¹⁴ Сіетл, Вашингтон, США; ¹⁵ Кафедра ендокринології та метаболізму, Загальноіндійський інститут медичних наук (All India Institute of Medical Sciences), Нью-Делі, Індія; ¹⁶ Кафедра нефрології, Вашингтонський університет (University of Washington), Спокан, Вашингтон, США; ¹⁷ Відділення нефрології, Університетська лікарня у Вюрцбурзі (University Hospital of Würzburg), Вюрцбург, Німеччина; ¹⁸ Служба нутриціології та фітнесу, Північно-західні нефрологічні центри (Northwest Kidney Centers), Сіетл, Вашингтон, США; ¹⁹ Факультет громадського здоров'я та профілактичної медицини, Університет Монаша (Monash University), Мельбурн, Вікторія, Австралія; ²⁰ Коледж медицини та громадського здоров'я, Університет Фліндерса (Flinders University), Аделаїда, Південна Австралія, Австралія; ²¹ Кокрейнівський центр нефрології та трансплантації (Cochrane Kidney and Transplant), Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія; ²² Сіднейський факультет громадського здоров'я, Сіднейський університет (The University of Sydney), Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія; ²³ Кафедра медицини, Університет Калгарі (University of Calgary), Калгарі, Альберта, Канада; ²⁴ KDIGO, Брюссель, Бельгія; ²⁵ Науково-дослідний інститут нефрології, Вашингтонський університет (Kidney Research Institute, University of Washington), Сіетл, Вашингтон, США

Адреса для листування: Peter Rossing, Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib Juuls Vej 83, DK 2730 Herlev, Denmark (Данія). Ел. пошта: peter.rossing@regionh.dk; або Ian H. de Boer, University of Washington, Kidney Research Institute, Box 359606, 325 9th Ave, Seattle, Washington 98104, USA (США). Ел. пошта: deboer@u.washington.edu

Повний текст Настанови з клінічної практики щодо лікування цукрового діабету в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (KDIGO) 2022 р. опубліковано в науковому журналі *Kidney International*, том 102, випуск 5S, за листопад 2022 р., який доступний онлайн за посиланням www.kidneyinternational.org.

Настанова з клінічної практики «Захворювання нирок: ініціатива з покращення глобальних результатів лікування цукрового діабету в пацієнтів із захворюваннями нирок» 2022 року (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD)) є цілеспрямованим оновленням попередньої настанови KDIGO із цього питання 2020 року. Ця настанова спрямована на широку аудиторію клініцистів, які лікують пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН. Тематики, за якими оновлюються рекомендації на підставі нових доказів, охоплюють вміст розділу 1 «Комплексна допомога пацієнтам із цукровим діабетом і ХХН» і розділу 4 «Препарати, що знижують рівень глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2) і ХХН». Зміст попередніх розділів, як-от «Моніторинг глікемії та цільові показники в пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН» (розділ 2), «Зміни способу життя пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН» (розділ 3) і «Підходи до лікування пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН» (розділ 5), вважається актуальним і не зазнав змін. Ця настанова була оновлена відповідно до чіткого процесу перегляду й оцінювання доказової бази. Підходи до лікування й рекомендації настанови базуються на систематичних оглядах відповідних досліджень та оцінюванні якості доказової бази, а силу рекомендацій було оцінено відповідно до методології «Система оцінювання, розроблення й вивчення рекомендацій» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Обговорюються обмеження наведених доказів; також вказано галузі знань, у яких потрібні додаткові дослідження.

Kidney International (2022 р.) 102, 990-999; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.013>.

Ключові слова: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; блокатор рецепторів ангіотензину II; хронічна хвороба нирок; діаліз; доказовий; агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1); глікемія; моніторинг глікемії; глікемічні цілі; настанова; глікований гемоглобін (HbA1c); гемодіаліз; KDIGO; спосіб життя; метформін; антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; моделі лікування; харчування; ренін-ангіотензинова система; самоконтроль; інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (iN3КТГ-2); систематичний огляд; лікування групою спеціалістів

Настанова з клінічної практики щодо лікування цукрового діабету в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (KDIGO) 2022 р. вийшла лише через 2 роки після первинної настанови з клінічної практики 2020 року [1] на цю тему. Випуск оновлення прискорила поява великої кількості високоякісних нових доказів, які швидко

стали доступними після публікації первинної настанови 2020 року, а також запити спільноти на допомогу в застосуванні цих нових даних. Короткий проміжок між виходом настанов відображає швидкий прогрес у лікуванні цукрового діабету та ХХН.

Сфера застосування настанови 2022 року не змінилася, якщо порівняти з 2020 роком. У настанові розглядаються цукровий діабет (ЦД) 1-го і 2-го типів, усі стадії ХХН (що визначається як стійка альбумінурія [співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)], стійке зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації [рШКФ < 60 мл/хв на $1,73$ м²] або поєднання цих критеріїв), пацієнти після трансплантації нирки та пацієнти, які отримують гемодіаліз або перитонеальний діаліз. Також наведено результати оцінювання способу життя, фармакологічного лікування, самоконтролю перебігу захворювання й системних втручань. Ця настанова орієнтована на питання тактики ведення пацієнтів, які можна вирішити завдяки високоякісним науковим доказам, зокрема рандомізованим контрольованим дослідженням (РКД), у яких оцінюються клінічно значущі результати.

Група зі збору й перевірки доказів (Evidence Review Team, ERT) спочатку оновила систематичний пошук літератури для кожної теми, що була охоплена настановою 2020 року. Робоча група розглянула резюме нових досліджень, подане ERT, і оцінила за темами, чи було достатньо нових доказів для проведення повної кількісної переоцінки й перегляду рекомендацій. Із вищезазначених тем ERT оновила синтезовану інформацію на основі доказів (як описову, так і кількісну) і переглянула оцінку якості доказової бази, а згідно із цим Робоча група перевірила відповідні розділи настанови.

На підставі цього оновленого перегляду було суттєво перероблено розділи 1 («Комплексна допомога») і 4 («Препарати, що знижують рівень глюкози»). У них повністю переглянуто застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (iN3КТГ-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1), а також подано нещодавно розроблений розділ про антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АРМ). Розділи 2 («Моніторинг глікемії та цільові показники в пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН»), 3 («Зміни способу життя пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН») і 5 («Підходи до лікування пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН») були визнані актуальними, і в ці розділи не було внесено жодних змін до рекомендацій або практичних порад. Докладний перелік змін у настанові 2022 року проти настанови 2020 року можна знайти в додатковій таблиці S1.

Рекомендації оцінювали за критеріями Системи оцінювання, розробки й вивчення рекомендацій (GRADE) [2]. Крім того, практичні поради, оцінювання яких не проводили, були зазначені за потреби надання вказівок і контексту до впровадження рекомендацій або в разі, коли довідкова інформація від експертів вважалася доцільною, але наявних доказів для офіційної рекомендації було недостатньо.

Пацієнти із цукровим діабетом і ХХН мають високий ризик розвитку ниркової недостатності та серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда [ІМ], інсульт, ішемія, аритмія і серцева недостатність), а також гострих ускладнень, пов'язаних із цукровим діабетом (гіпоглікемія і діабетичний кетоацидоз), та інших віддалених ускладнень цукрового діабету (ретинопатія, нейропатія, виразки стопи й ампутації). Як і в настанові 2020 року, у настанові 2022 року підтримується комплексний підхід до оцінювання численних чинників ризику цих несприятливих наслідків і партнерська

співпраця з пацієнтами та системами охорони здоров'я для впровадження методів лікування, що ґрунтуються на доказах. Доведено, що завдяки такому багатофакторному підходу до лікування під час РКД можна отримати кращі результати [3–6].

Графік-піраміду, у якому узагальнюються компоненти комплексної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом і ХХН, було оновлено з огляду на нові рекомендації (рис. 1). Цей графік було змінено для відображення того факту, що препарати, які є доведеними засобами покращання результатів лікування ниркових

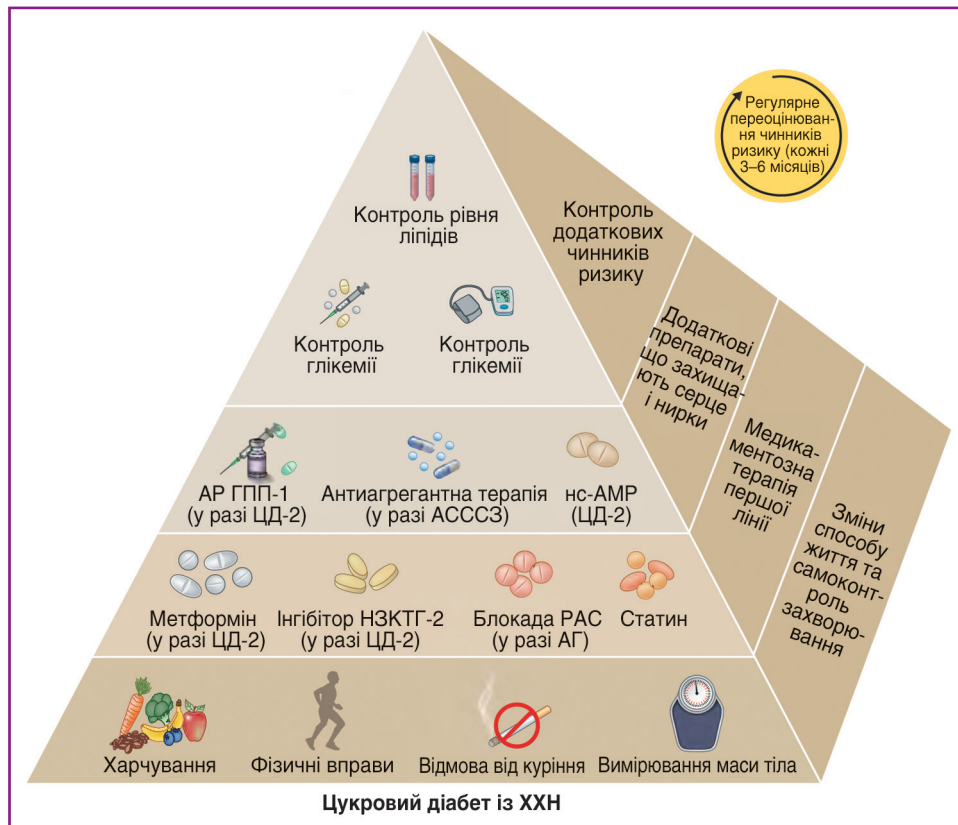


Рисунок 1. Контроль нирково-серцевих чинників ризику

Для покращання наслідків щодо нирок і серцево-судинної системи в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і хронічною хворобою нирок (ХХН) слід застосовувати комплексний підхід. Для всіх пацієнтів такий підхід має включати базові заходи, як-от зміну способу життя та самоконтроль; на цьому ґрунтуються застосування препаратів першої лінії відповідно до їхніх клінічних характеристик (у дужках), додаткових препаратів із доведеними нефро- і кардіопротекторними властивостями (відповідно до оцінювання залишкового ризику), а також додаткових втручань, потрібних для подальшого контролю чинників ризику. Глікемічний контроль базується на призначенні інсуліну в разі цукрового діабету 1-го типу й комбінації метформіну та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (іНЗКТГ-2) у разі цукрового діабету 2-го типу. Метформін можна призначати, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$, а лікування іНЗКТГ-2 слід розпочинати за рШКФ ≥ 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ і продовжувати, якщо добре переноситься, до початку діалізу або трансплантації. Пригнічення ренін-ангіотензинової системи (РАС) рекомендується пацієнтам з альбумінурією й артеріальною гіпертензією (АГ). Статини рекомендовані всім пацієнтам із ЦД 1-го або 2-го типу та ХХН. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1) є пріоритетними цукрознижувальними препаратами для пацієнтів із ЦД 2-го типу, якщо застосування іНЗКТГ-2 та метформіну є недостатнім для досягнення цільових показників глікемії або якщо пацієнти не можуть застосовувати іНЗКТГ-2 чи метформін. Нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (нс-АМР) можна додати до терапії першої лінії для пацієнтів із ЦД 2-го типу і високим залишковим ризиком прогресування захворювання нирок і серцево-судинних ускладнень, про що свідчить стійка альбумінурія ($> 30 \text{ мг/г}$ [$> 3 \text{ мг/ммоль}$]). Аспірин зазвичай треба застосовувати впродовж усього життя в пацієнтів із діагностованими серцево-судинними захворюваннями для вторинної профілактики; також його можна розглядати як первинну профілактику в пацієнтів із високим ризиком атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (ACCC3).

і серцево-судинних наслідків, належать до базового лікування. Разом зі змінами способу життя таке лікування спрямоване на покращання клінічних результатів — незалежно від впливу на проміжні цілі. Наприклад, іНЗКТГ-2 є терапією першої лінії для людей із цукровим діабетом 2-го типу та ХХН незалежно від рівня глікемії; іНЗКТГ-2 також знижує рівень глюкози в крові. Отже, іНЗКТГ-2 вважається основою фармакологічної терапії ЦД 2-го типу і ХХН разом із препаратами, що додаються до іНЗКТГ-2 і метформіну, якщо це потрібно для досягнення індивідуальних цільових показників глікемії (рис. 2).

Під час розробки схем лікування, орієнтованих на пацієнта, ми пропонуємо пацієнтам і медичним працівникам будувати піраміду від основи вгору. Потрібні повторні періодичні оцінювання, щоб переконаватися, що дози терапевтичних засобів підібрані належно й що призначене лікування є комбінованим з метою оптимізації лікування. У співпраці з Американською діабетичною асоціацією (American Diabetes Association, ADA) також було розроблено відповідну блок-схему, щоб продемонструвати цей підхід у низхідній конфігурації (рис. 3). Ця блок-схема

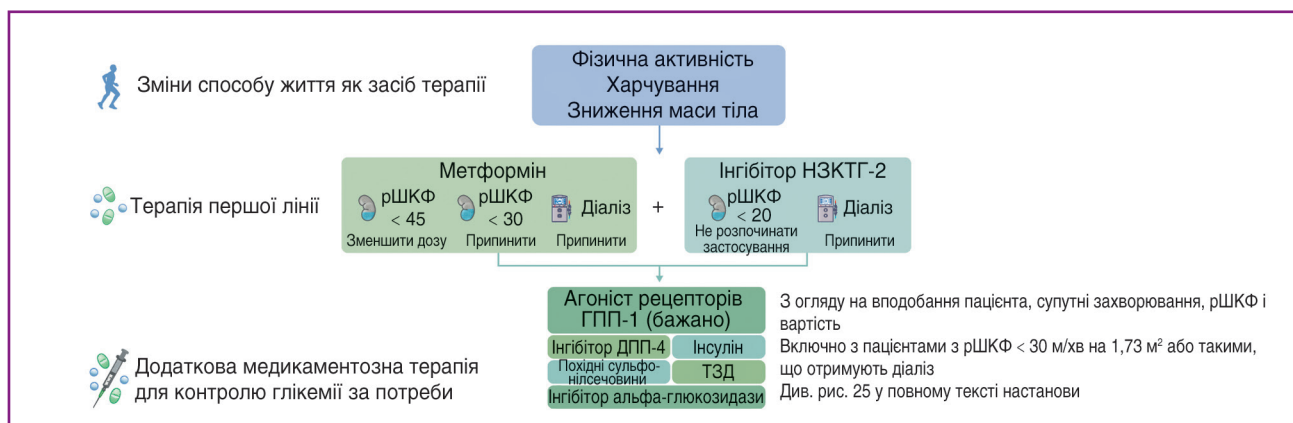


Рисунок 2. Алгоритм лікування під час підбору препаратів, що знижують рівень глюкози, для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2) і хронічною хворобою нирок (ХХН). Значок нирки вказує на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ; мл/хв на 1,73 м²); значок апарату для діалізу вказує на діаліз. ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 — глюкагоноподібний пептид 1; НЗКТГ-2 — натрійзалежний котранспортер глюкози 2; ТЗД — тіазолідиніон

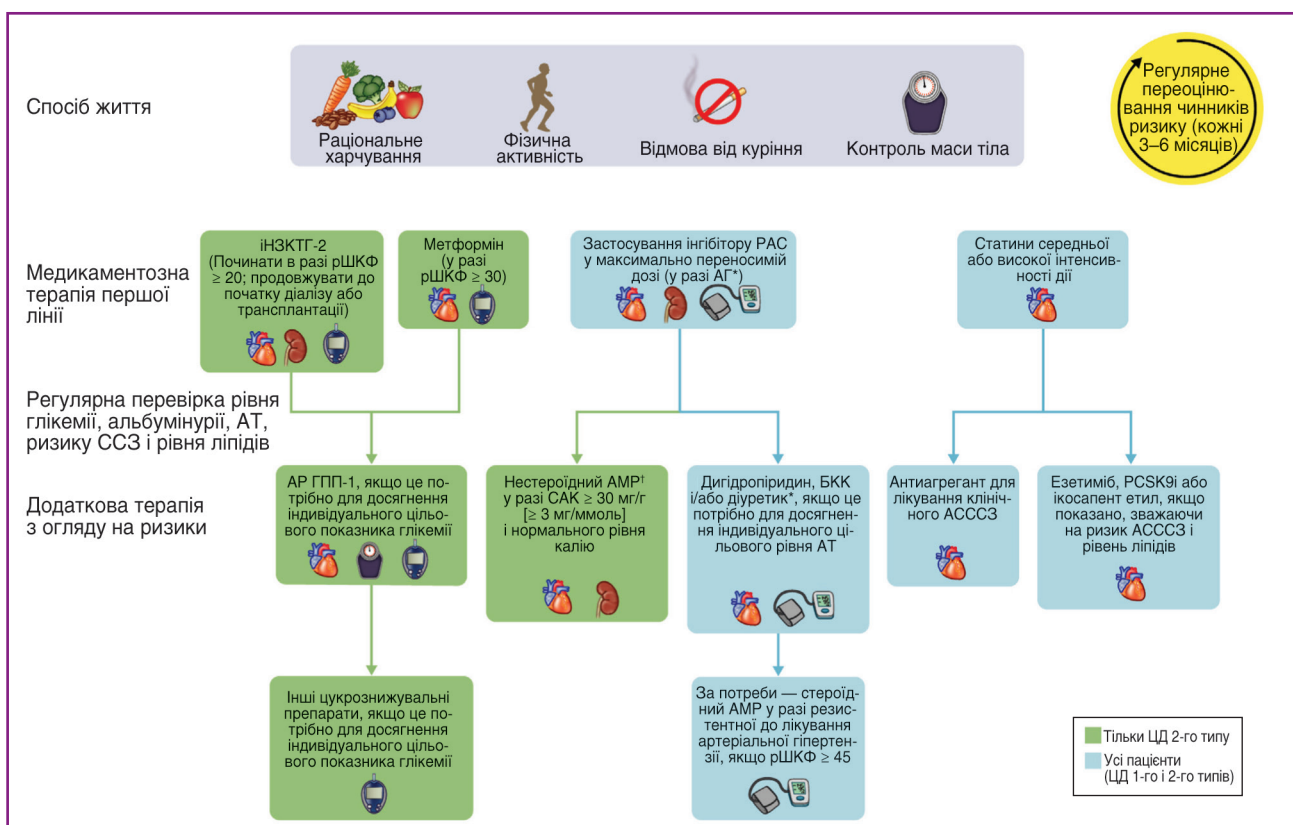


Рисунок 3. Цілісний підхід для покращення результатів у пацієнтів із цукровим діабетом і хронічною хворобою нирок

* — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) мають застосовуватися в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) як терапія першої лінії за наявності альбумінурії, в іншому випадку також можна розглянути дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів (ДГП-БКК) або діуретик; усі 3 класи препаратів часто потрібні для досягнення цільових показників артеріального тиску (АТ). [†] — фінеренон на сьогодні є єдиним нестероїдним антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (нс-АМР) із доведеними клінічними перевагами для нирок і серцево-судинної системи. Подані значки вказують на такі переваги: манжета для артеріального тиску — зниження артеріального тиску; глюкометр — зниження рівня глюкози; серце — захист серця; нирки — захист нирок; ваги — контроль маси тіла; САК — співвідношення альбумін — креатинін; АСССЗ — атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; ССЗ — серцево-судинні захворювання; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; АР ГПП-1 — агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; PCSK9i — інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9; РАС — ренін-ангіотензинова система; ІНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2; ЦД-1 — цукровий діабет 1-го типу; ЦД-2 — цукровий діабет 2-го типу.

показує, що численні аспекти медичної допомоги мають розглядатися паралельно, вдосконалюватися протягом часу через поздовжні оцінювання й оновлюватися після повторного оцінювання ризиків.

Підкреслювалося, що регулярний скринінг на наявність ХХН з оцінюванням САК і рШКФ є критично важливою передумовою правильного діагностування ХХН і впровадження втручань [7].

Інгібітори ІЗКТГ-2

Сім масштабних досліджень клінічних результатів щодо ІЗКТГ-2 були опубліковані між випуском настанови 2020 року і розробкою оновлення настанови 2022 року [8–14]. Як зазначено в повній версії настанови, у результаті цих досліджень було отримано високоякісні дані щодо переваг і шкоди цього класу лікарських засобів, які підкріплюють «сильну» рекомендацію, запропоновану у 2020 році, щодо застосування ІЗКТГ-2 для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХХН за наявності альбумінурії та більшості категорій рШКФ (клас 1А).

Важливою модифікацією є нижній поріг рШКФ, за якого слід застосувати ІЗКТГ-2. У настанові 2022 року рекомендується розпочинати лікування ІЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, які мають рШКФ ≥ 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (рис. 2 і 3) на відміну від значення ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$, запропонованого в настанові 2020 року. На сьогодні пацієнтів із ЦД 2-го типу, ХХН і рШКФ ≥ 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ комплексно обстежують у РКД ІЗКТГ-2. У дослідженні «Дапагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків хронічної хвороби нирок» (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, DAPA-CKD) і «Вплив сотагліфлозину на розвиток серцево-судинних явищ у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і помірним порушенням функції нирок із групи кардіоваскулярного ризику» (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk, SCORED) включали пацієнтів із ХХН і зниженням рШКФ до 25 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ [9, 12]. Попри те, що участь у дослідженні наслідків застосування емпагліфлозину в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction, EMPEROR-Reduced) і дослідженні наслідків застосування емпагліфлозину в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і збереженою фракцією викиду (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, EMPEROR-Preserved) не передбачала наявності у пацієнтів винятково ХХН без інших захворювань, зниження рШКФ до рівня 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ не було критерієм виключення [8, 14]. Дослідження кардіо- та нефропротекторної дії емпагліфлозину (Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin, EMPA-KIDNEY), до якого включали винятково пацієнтів із ХХН і яке було припине-

но достроково через отримані докази ефективності, також включало пацієнтів із рШКФ ≥ 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ [15]. Аналіз підгруп певних досліджень і низка метааналізів послідовно демонстрували переваги для нирок і серцево-судинної системи в пацієнтів із різними рівнями рШКФ, зокрема в учасників із рШКФ < 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ і учасників без альбумінурії [16, 17]. Протоколи кількох досліджень передбачали продовження застосування досліджуваного препарату, навіть якщо рШКФ падала нижче від порогового значення, яке слугувало критерієм участі в дослідженні; виявлені переваги цього підходу є додатковим свідченням на користь застосування ІЗКТГ-2 при нижчій рШКФ і стали підґрунтям для перегляду практичної поради (практична порада 1.3.6), яка рекомендує продовжувати застосування ІЗКТГ-2 доти, доки в пацієнта спостерігатиметься переносимість, навіть за умови падіння рШКФ нижче за 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$, аж до початку замісної ниркової терапії.

У настанові 2022 року більш чітко підкреслюється, що ІЗКТГ-2 слід застосовувати для пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН незалежно від рівня глікемії. Численні випробування ІЗКТГ-2 включали підгрупи учасників без цукрового діабету, які мали такі самі показники ефективності, що й пацієнти із ЦД 2-го типу [8, 14, 18]; з'являється дедалі більше доказів, які підтверджують неглікемічні механізми досягнення ефективності щодо ниркових і серцево-судинних показників. Було доведено, що ІЗКТГ-2 є ефективними й безпечними за будь-якого рівня глікемічного контролю та в разі одночасного застосування інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (іРАС) чи метформіну або за відсутності застосування таких засобів. Щоб наголосити на цих принципах, інформацію про ІЗКТГ-2 було перенесено з розділу 4 («Препарати, що знижують рівень глюкози») до розділу 1 («Комплексна допомога»). Комбінації ІЗКТГ-2 з іншими препаратами розглядаються в практичних порадах і в розділі 4 (табл. 1 і рис. 4 [19]).

На жаль, досі недостатньо даних на підтримку рекомендацій щодо застосування ІЗКТГ-2 в пацієнтів із ЦД 1-го типу та ХХН, реципієнтів трансплантованої нирки або пацієнтів, які отримують діаліз. Ці популяції досі не охоплені рекомендаціями щодо застосування ІЗКТГ-2, і потреба ретельних досліджень у цих популяціях підкреслюється в рекомендаціях із проведення досліджень.

Агоністи рецепторів ГПП-1

Нове дослідження «Вплив ефпегленатиду на серцево-судинні наслідки» (Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes [AMPLITUDE-O] [20]) посилює докази переваг АР ГПП-1 для серцево-судинної системи та підтримало гіпотезу про те, що АР ГПП-1 також можуть покращити наслідки для нирок. Доведені переваги АР ГПП-1 щодо серцево-судинної системи спостерігаються для різних рівнів рШКФ; ці переваги є основним обґрунтуванням, що дає змогу рекомендувати АР ГПП-1 як пріоритетні цукрознижу-

вальні препарати для пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, які не досягли глікемічних цілей попри застосування іНЗКТГ-2 і метформіну (або тих, хто не міг застосувати іНЗКТГ-2 і/або метформін). Отже, АР ГПП-1 залишається рекомендованим класом препаратів другої лінії для зниження рівня глюкози в пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН (рис. 2 і 3).

Якість доказів на користь застосування АР ГПП-1 і далі оцінюється як категорія «В», оскільки результати цільових досліджень цього класу препаратів у популяціях пацієнтів із ХХН ще не опубліковані (опосередковані дані). Рекомендація має силу 1-го рівня, оскільки Робоча група дійшла висновку, що більшість пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, які потребують додаткової медикаментозної терапії для контролю рівня глюкози в крові (після застосування змін способу життя та лікування іНЗКТГ-2 і метформіном, якщо це доцільно та добре переноситься), зробили б вибір на користь АР ГПП-1 проти інших цукрознижувальних препаратів. Для цього конкретного показання до застосування: наявність доведених переваг АР ГПП-1 для серцево-судинної системи та можливих переваг для нирок надає очевидні переваги АР ГПП-1 проти альтернативних препаратів. Ця рекомендація не вимагає застосування АР ГПП-1 у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які досягли цільового глікемічного контролю завдяки змінам способу життя, вживанню іНЗКТГ-2 і метформіну (згідно з наявними на сьогодні даними про ризики й переваги застосування АР ГПП-1).

Також було доведено, що АР ГПП-1 ефективно знижує масу тіла [21–24]. Зниження маси тіла є важливою метою деяких пацієнтів із ХХН, що страждають від ожиріння, зокрема тих, хто хоче схуднути, щоби задовольнити вимоги до проведення трансплантації нирки. Робоча група вважає, що наявних доказів недостатньо, щоб рекомендувати застосування АР ГПП-1 для зниження маси тіла серед людей із цукровим діабетом і ХХН; але вона опублікувала нову практичну пораду, у якій висвітлюються потенційні переваги цього підходу (табл. 1).

Нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдів

У двох масштабних клінічних дослідженнях («Фінеренон у зменшенні ступеня ниркової недостатності та прогресування захворювання в пацієнтів із діабетичним ураженням нирок» [Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease, FIDELIO-DKD] [25] і «Фінеренон у зниженні серцево-судинної смертності та захворюваності в пацієнтів із діабетичним ураженням нирок» [Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease, FIGARO-DKD] [26]) і попередньо запланованому комбінованому аналізу індивідуального рівня для цих двох досліджень — FIDELITY («Фінеренон у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і цукровим діабетом 2-го типу: аналіз комбінованої програми досліджень FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD — FIDELITY» [The Finerenone in chronic kidney disease

and type 2 diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis, FIDELITY]) [27]) були оцінені переваги й ризики нового нестероїдного АМР (нс-АМР) — фінеренону. У дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD брали участь пацієнти із ЦД 2-го типу, які отримували максимально переносиму дозу іРАС; у них виявляли залишкову альбумінурію (САК ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]) і нормальний (не підвищений) рівень калію в сироватці крові ($< 4,8$ мЕкв/л під час скринінгу). Загалом 67 % учасників мали тяжку альбумінурію (САК ≥ 300 мг/г [≥ 30 мг/ммоль]), а середня рШКФ у них становила 57,6 мл/хв на 1,73 м² [27]. Учасники були рандомізовані до груп лікування фінереноном або плацебо.

У дослідженні FIDELIO-DKD лікування фінереноном вірогідно знизило як частоту ниркових наслідків, а саме комбінованої первинної кінцевої точки (ниркова недостатність, стійке зниження рШКФ ≥ 40 % або смерть від захворювань нирок; відношення ризиків [BP]: 0,82, 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,73–0,93), так і частоту серцево-судинних наслідків, а саме комбінованої вторинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних захворювань, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), нефатальний інсульт або госпіталізація з приводу серцевої недостатності, BP: 0,86, 95% ДІ: 0,75–0,99) [25]. У дослідженні FIGARO-DKD лікування фінереноном вірогідно знизило рівень комбінованих серцево-судинних наслідків, що було основним результатом дослідження (BP: 0,87, 95% ДІ: 0,76–0,98) [26]. У дослідженні FIDELITY рівень комбінованих серцево-судинних наслідків був знижений у тих пацієнтів, які отримували лікування фінереноном (BP: 0,86; 95% ДІ: 0,78–0,95), без статистично значущої неоднорідності за будь-якою із повідомлених вихідних характеристик [27]. Учасники, які отримували лікування фінереноном, мали також меншу частоту комбінованих ниркових наслідків, таких як ниркова недостатність, зниження рШКФ > 57 % або смерть від ниркових захворювань (BP: 0,77; 95% ДІ: 0,67–0,88), і нижчу частоту розвитку ниркової недостатності, яка визначалася як початок тривалого діалізу або потреба трансплантувати нирку (BP: 0,80; 95% ДІ: 0,64–0,99). Гіперкаліємія виникала частіше в разі застосування фінеренону, якщо порівнювати з плацебо (14 % проти 6,9 %), з невеликою сукупною частотою остаточного припинення застосування досліджуваного препарату через гіперкаліємію (1,7 % проти 0,6 %) і відсутністю летальних випадків через гіперкаліємію впродовж 3 років [27].

Також доведено, що езаксеренон, інший нс-АМР, знижує екскрецію альбуміну із сечею. Однак довгострокові переваги езаксеренону для нирок і серцево-судинної системи ще не встановлені, і нормативне схвалення езаксеренону поки що обмежене його схваленням для лікування артеріальної гіпертензії в Японії [28, 29].

Робоча група дійшла висновку, що більшість у належний спосіб поінформованих пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають стійку альбумінурію (САК > 30 мг/г [> 3 мг/ммоль]) і нормальний рівень калію в сироватці

Таблиця 1. Вибрані рекомендації та практичні поради з Настанови з клінічної практики «Захворювання нирок: ініціатива з покращення глобальних результатів (KDIGO) лікування цукрового діабету в пацієнтів із захворюваннями нирок» 2022 року

Комплексна допомога
Практична порада 1.1.1. Пацієнтів із цукровим діабетом і хронічною хворобою нирок (ХХН) слід лікувати із застосуванням комплексної стратегії зменшення ризиків прогресування захворювання нирок і серцево-судинних захворювань.
Інгібітори ІЗКТГ-2
Рекомендація 1.3.1. Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу (ЦД-2), ХХН і рШКФ ≥ 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ засобами класу ІЗКТГ-2 (1А). Практична порада 1.3.1. Рекомендація щодо ІЗКТГ-2 спрямована на захист нирок і серцево-судинної системи; було доведено, що ІЗКТГ-2 є безпечними й корисними засобами для пацієнтів із ХХН, навіть для пацієнтів без цукрового діабету 2-го типу. Отже, якщо пацієнти вже отримують лікування іншими цукрознижувальними засобами, ІЗКТГ-2 можна додати до поточної схеми лікування. Практична порада 1.3.2. Під час вибору ІЗКТГ-2 слід віддавати перевагу препаратам із задокументованими перевагами для нирок або серцево-судинної системи та зважати на рівень рШКФ. Практична порада 1.3.3. Доцільно відмовитися від застосування ІЗКТГ-2 під час тривалого голодування, хірургічного втручання або критичного стану (коли в пацієнтів може виникнути підвищений ризик розвитку кетозу). Практична порада 1.3.4. Якщо пацієнт належить до групи ризику розвитку гіповолемії, розгляньте можливість зниження дози тіазидного або петльового діуретика до початку лікування ІЗКТГ-2, проконсультуйте пацієнтів про симптоми виснаження об'єму рідин і низького артеріального тиску; крім того, відстежуйте волемічний статус після початку лікування препаратом. Практична порада 1.3.5. Може відбутись оборотне зниження показника рШКФ із початком лікування ІЗКТГ-2, що зазвичай не є показанням для припинення терапії. Практична порада 1.3.6. Якщо терапію ІЗКТГ-2 було розпочато, доцільно її продовжувати, навіть якщо рШКФ падає нижче за $20 \text{ мл/хв на } 1,73 \text{ м}^2$, за винятком непереносимості або початку замісної ниркової терапії. Практична порада 1.3.7. ІЗКТГ-2 не були належно вивчені в реципієнтів трансплантованої нирки, які можуть здобути користь від лікування ІЗКТГ-2, але мають пригнічений імунітет і потенційно схильні до підвищеного ризику розвитку інфекцій; тому рекомендація щодо ІЗКТГ-2 не застосовується до реципієнтів трансплантованої нирки (див. рекомендацію 1.3.1).
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
Рекомендація 1.4.1. Ми пропонуємо застосовувати нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів із доведеними перевагами для нирок або серцево-судинної системи в разі лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу з рШКФ $\geq 25 \text{ мл/хв на } 1,73 \text{ м}^2$, нормальною концентрацією калію в сироватці крові й альбумінурією ($\geq 30 \text{ мг/г}$ [$\geq 3 \text{ мг/ммоль}$]) попри застосування максимальної переносимої дози інгібітора РАС (іРАС) (2А). Практична порада 1.4.1. Нестероїдні АМР є найбільш доцільними для пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають високий ризик прогресування ХХН і серцево-судинних ускладнень, про що свідчить стійка альбумінурія, попри застосування інших стандартних методів лікування. Практична порада 1.4.2. Під час лікування ЦД 2-го типу та ХХН до іРАС та ІЗКТГ-2 можна додати нестероїдний АМР. Практична порада 1.4.3. Щоби мінімізувати ризик розвитку гіперкаліємії, вибирайте пацієнтів зі стабільно нормальною концентрацією калію в сироватці крові; після початку лікування нестероїдним АМР регулярно контролюйте рівень калію в сироватці. Практична порада 1.4.4. За умови вибору нестероїдного АМР слід віддавати перевагу препаратам із задокументованими перевагами для нирок або серцево-судинної системи. Практична порада 1.4.5. Стероїдні АМР слід застосовувати для лікування серцевої недостатності, гіперальдостеронізму або рефрактерної артеріальної гіпертензії, але вони можуть спричиняти гіперкаліємію або оборотне зниження клубочкової фільтрації, особливо в пацієнтів із низькою ШКФ.
Агоністи рецепторів ГПП-1
Рекомендація 4.2.1. Пацієнтам із ЦД 2-го типу та ХХН, які не досягли індивідуальних цільових показників глікемії попри застосування метформіну та ІЗКТГ-2 або не можуть застосовувати ці засоби, ми рекомендуємо АР ГПП-1 тривалої дії (1В). Практична порада 4.2.1. У разі вибору АР ГПП-1 слід віддавати перевагу препаратам із задокументованими серцево-судинними перевагами. Практична порада 4.2.2. Щоб мінімізувати побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, починайте з низької дози АР ГПП-1 і повільно титруйте її. Практична порада 4.2.3. Не рекомендується застосовувати АР ГПП-1 у комбінації з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Практична порада 4.2.4. Ризик гіпоглікемії зазвичай низький у разі монотерапії АР ГПП-1, але цей ризик підвищується, якщо АР ГПП-1 застосовується одночасно з іншими засобами, як-от похідні сульфонілсечовини або інсулін. Може знадобитися зниження дози похідного сульфонілсечовини і/або інсуліну. Практична порада 4.2.5. АР ГПП-1 можна застосовувати переважно в пацієнтів з ожирінням, ЦД 2-го типу та ХХН як стимулятор зниження маси тіла.

Примітки: рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; АР ГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; АМР — антагоніст (-и) мінералокортикоїдних рецепторів; іРАС — інгібітор (-и) ренін-ангіотензинової системи; ІЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2.

крові попри застосування максимальної переносимої дози іРАС, бажали б отримати нс-АМР з доведеною користю для нирок і серцево-судинної системи (табл. 1). Ця рекомендація базується на отриманих у дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD (клас А, узагальнено вище) високоякісних доказах, які свідчать, що фінеренон уповільнює прогресування ХХН і знижує ризики серцево-судинних ускладнень у цій популяції [25, 26]. Проте деякі пацієнти вирішують не застосовувати нс-АМР через відсутність остаточних даних про переваги та ризики, які виникають у разі додавання нс-АМР до іНЗКТГ-2 (що є частиною поточного стандарту лікування), через невелику когорту пацієнтів із певними відповідними характеристиками (як-от помірна альбумінурія) у дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD, через відсутність підтверджувальних

даних щодо переваг і шкоди в реальній клінічній практиці, а також через обмеження високоякісних даних одним препаратом у цьому класі лікарських засобів. Ці обмеження призвели до того, що силу цієї рекомендації було встановлено на рівні 2 («ми пропонуємо»), що детально обговорюється в повному тексті настанови.

У цій настанові «сильною» вважається рекомендація щодо застосування іНЗКТГ-2 для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН, отже, іНЗКТГ-2 розглядається як медикаментозна терапія першої лінії, що запобігає прогресуванню ХХН і серцево-судинних ускладнень незалежно від рівня глікемії (рис. 1–3). Ця рекомендація базується на результатах 11 опублікованих клінічних досліджень, які становлять «сильну» доказову базу ефективності цього класу препаратів, і стосується більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН,

	Оцінювання	Втручання	Подальше спостереження
Відбір пацієнтів	Пацієнти, які відповідають критеріям — рШКФ ≥ 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ Високопріоритетні показники — САК ≥ 200 мг/г [≥ 20 мг/ммоль] — Серцева недостатність Потенційні протипоказання — Ризик інфікування статевих органів — Ризик кетоацидозу — Виразки на стопах — Імуносупресія	Інгібітори НЗКТГ-2 з доведеними перевагами — Канагліфлозин 100 мг — Дапагліфлозин 10 мг — Емпагліфлозин 10 мг Медична просвіта — Протокол дня непрацездатності* — Періопераційна медична допомога† — Догляд за стопами	— Оцініть побічні явища — Освіжіть свої знання — Очікуйте на різке зниження рШКФ, яке зазвичай не є причиною для припинення застосування інгібітору НЗКТГ-2
Глікемія	Ризик гіпоглікемії? — Інсулін або похідні сульфонілсечовини — Тяжка гіпоглікемія в анамнезі — HbA1c на цільовому рівні або нижче	у разі підвищення	Медична просвіта — Симптоми гіпоглікемії — Моніторинг глікемії — Розгляньте можливість зменшення дози інсуліну/похідного сульфонілсечовини — Запитайте про ознаки гіпоглікемії — За потреби зменште дозу похідного сульфонілсечовини або інсуліну
Волемічний статус	Ризик виснаження об'єму рідин? — Одночасне застосування діуретиків — Незадовільний волемічний статус — Гостре ураження нирок (ГУН) в анамнезі	у разі підвищення	Медична просвіта — Симптоми виснаження об'єму рідин — Розгляньте можливість зменшення дози діуретика — Перевірте волемічний статус — Зменште супутній діуретик (за потреби)

Рисунок 4. Практичний підхід до введення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (іНЗКТГ-2) у схему лікування пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та хронічною хворобою нирок (ХХН)

* — протокол дня непрацездатності (у разі гострого захворювання, надмірних фізичних навантажень або вживання алкоголю): тимчасово відмовтеся від іНЗКТГ-2, продовжуйте пити та їсти (якщо це можливо), частіше перевіряйте рівні глюкози й кетонів у крові та завчасно зверніться по медичну допомогу. † — перипроцедурна/періопераційна медична допомога: поінформуйте пацієнтів про ризик діабетичного кетоацидозу; відмовтеся від іНЗКТГ-2 у день процедур, які проводяться за умов денного стаціонару, та обмежте голодування до потрібного мінімуму; відмовтеся від іНЗКТГ-2 принаймні за 2 доби до процедури/хірургічного втручання, що потребує перебування в стаціонарі принаймні протягом однієї доби і/або підготовки кишечника (що може потребувати збільшення інших цукрознижувальних препаратів протягом цього часу), вимірюйте рівень глюкози в крові та рівень кетонів у крові під час госпіталізації (проводити процедуру/хірургічне втручання слід за умови, що пацієнт клінічно здоровий і рівень кетонів становить $\leq 1,0$ ммоль/л). Поновлюйте лікування іНЗКТГ-2 після процедури/хірургічного втручання лише тоді, коли пацієнт зможе нормально їсти й пити. САК — співвідношення альбуміну/креатиніну; ГУН — гостре ураження нирок; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; HbA1c — глікований гемоглобін. За матеріалами Zoungas S., de Boer I.H. SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2021. 16. 631-63319. Авторське право © 2021 Американського товариства нефрології.

для яких також пропонується застосування нс-AMP. На початку досліджень FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD інгібітор H3K7G-2 не входив до стандарту лікування. Проте 877 учасників отримували iH3K7G-2 на вихідному рівні; отже, серцево-судинні ефекти фінеренону, якщо порівняти з плацебо, виявилися принаймні такими ж корисними в пацієнтів, які застосовували iH3K7G-2, проти тих, хто його не застосовував [27]. Також можливо, що iH3K7G-2 може знизити ризик гіперкаліємії в пацієнтів, які отримують одночасне лікування iPAC і нс-AMP [30, 31]. Ці дані разом з додатковими механізмами дії свідчать про те, що переваги iH3K7G-2 і фінеренону можуть бути адитивними. Отже, пацієнти з ЦД 2-го типу та ХХН, які отримують лікування одночасно iPAC й iH3K7G-2, а також відповідають критеріям лікування фінереноном (зокрема, мають залишкову альбумінурію і нормальний рівень калію в сироватці крові), є відповідними кандидатами на лікування фінереноном. Крім того, фінеренон можна додавати до монотерапії iPAC у тих пацієнтів, які мають непереносимість iH3K7G-2 або не є кандидатами на її отримання [25].

Щоби мінімізувати ризик розвитку гіперкаліємії, у дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD було обмежено участь пацієнтів із нормальною концентрацією калію в сироватці крові (після досягнення максимальної дози iPAC) і запроваджено стандартизований протокол моніторингу калію. Клініцисти мали дотримуватися подібного підходу до відбору, моніторингу та терапії пацієнтів за допомогою нс-AMP, що узагальнено на рис. 5, щоб підвищити ймовірність того, що прийнятний профіль побічних явищ, який спостерігається в дослідженнях FIDELIO-DKD і FIGARO-DKD, зберігатиметься в разі застосування в клінічній практиці.

Стероїдні AMP, як-от спіронолактон і еплеренон, були ретельно оцінені в довгострокових клінічних дослідженнях лише щодо серцевої недостатності. Стероїдні AMP корисні в лікуванні серцевої недостатності,

а також первинного гіперальдостеронізму й резистентної до лікування артеріальної гіпертензії [32, 33]. Якщо пацієнт не отримує ані стероїдних AMP, ані нс-AMP, але має показання для призначення препаратів обох класів (наприклад, ЦД 2-го типу із серцевою недостатністю й альбумінурією за умови застосування терапії першої лінії), вибір AMP має ґрунтуватися на найбільш актуальному клінічному показанні. На сьогодні нс-AMP не може замінити стероїдні AMP у лікуванні серцевої недостатності й гіперальдостеронізму. Комбінація стероїдного AMP і нс-AMP найбільш імовірно призведе до посилення побічних явищ, тому така комбінована терапія не рекомендується.

Висновки

Нові методи лікування та високоякісні клінічні дослідження створили нові можливості для кращого лікування пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН. Це очікуване поширення переліку варіантів також може спричинити плутанину або суперечки, що створює перешкоди для реалізації лікування. Однією з важливих цілей оновленої настанови KDIGO 2022 є окреслення чіткого, практичного й науково обґрунтованого підходу до лікування, корисного для широкого кола пацієнтів і медичних працівників. Звісно, це потрібно, щоби втілити персональний догляд за кожним пацієнтом.

Настанова KDIGO 2022 підтримує багаторівневий підхід до лікування, починаючи з базового рівня — змін способу життя — і фармакотерапії першої лінії, яка, як було доведено, покращує клінічні результати. До цього додаються методи лікування, що знижують ризик несприятливих наслідків і забезпечують контроль відомих чинників ризику прогресування ХХН і серцево-судинних ускладнень, як-от зміни з боку артеріального тиску, рівня глікемії та ліпідів. Попри те, що інші настанови пропонують розглядати багатофакторну терапію як «стовпи» лікування [34–36], багаторівневий підхід визнає, що перевагами стануть додавання нових

K ≤ 4,8 ммоль/л — Розпочніть лікування фінереноном: - 10 мг на добу в разі рШКФ 25–59 мл/хв на 1,73 м² - 20 мг на добу в разі рШКФ > 60 мл/хв на 1,73 м² — Контролюйте K⁺ через 1 місяць після початку лікування, а потім кожні 4 місяці — Збільште дозу до 20 мг на день, якщо поточна доза становить 10 мг на добу — Поновіть застосування в дозі 10 мг на добу, якщо раніше припинили через гіперкаліємію і зараз K⁺ ≤ 5,0 ммоль/л	K⁺ 4,9–5,5 ммоль/л — Продовжуйте фінереноном 10 мг або 20 мг — Контролюйте K⁺ кожні 4 місяці	K⁺ > 5,5 ммоль/л — Призупиніть лікування фінереноном — Розгляньте можливість корегування раціону харчування або супутньої медикаментозної терапії для мінімізації гіперкаліємії — Розгляньте можливість поновлення лікування, якщо/коли рівень K⁺ досягне позначки ≤ 4,8 ммоль/л
---	---	---

Рисунок 5. Моніторинг рівня калію в сироватці крові під час лікування фінереноном

За матеріалами протоколів досліджень «Фінеренон у зменшенні ступеня ниркової недостатності та прогресування захворювання в пацієнтів із діабетичним ураженням нирок» (FIDELIO-DKD) і «Фінеренон у зниженні серцево-судинної смертності та захворюваності в пацієнтів із діабетичним ураженням нирок» (FIGARO-DKD). Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило початок лікування при рівні K⁺ < 5,0 ммоль/л. Це значення базується на дизайні вищевказаних досліджень та інструкції FDA для медичного застосування відповідного лікарського засобу; значення може відрізнятися в інших країнах. Сироватковий креатинін/розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) слід контролювати одночасно з калієм сироватки.

терапевтичних засобів по одному та переоцінювання відповіді на лікування й залишкового ризику під час уточнення схеми лікування. Зокрема, щоб максимізувати ймовірність переносимості комбінованого лікування, логічно розпочинати застосування препаратів, які впливають на внутрішньониркову гемодинаміку, послідовно (як-от іРАС, іНЗКТГ-2, АМР, діуретики й інші антигіпертензивні засоби). У будь-якій парадигмі лікування періодичні оцінювання, що допомагають визначити прийнятність додаткових змін, є критично важливими для забезпечення кожного пацієнта можливістю зрештою отримати лікування в оптимальному режимі й повному обсязі.

Поява нових методів лікування, які можуть зменшити прогресування ХХН і полегшити тягар серцево-судинних захворювань, зокрема серцевої недостатності, дає змогу пацієнтам із цукровим діабетом і ХХН радше зосередитися на збереженні функції нирок, підтримці здоров'я й добробуту, ніж шукати можливість замісної ниркової терапії [37]. Сприятливий вплив іНЗКТГ-2, нс-АМР і АР ГПП-1 на перебіг ХХН і серцево-судинних захворювань дає змогу досягти цих цілей і врятувати мільйони життів, але це принесе користь людям із цукровим діабетом і ХХН лише за умови застосування цих препаратів всебічно й своєчасно. Успішне впровадження обов'язково залучатиме колективні зусилля всіх зацікавлених сторін, зокрема пацієнтів, лікарів первинної медичної допомоги, спеціалістів, таких як ендокринологи, кардіологи і нефрологи, а також зусилля систем охорони здоров'я, платників, регулювальних органів і представників галузі біологічних наук [38]. Це вимагатиме узгоджених дій, що забезпечуватимуть раннє виявлення ХХН за допомогою регулярного скринінгу, навчання медичних працівників у галузі багатопрофільних втручань і розширення можливостей пацієнтів щодо їхнього залучення до процесу лікування й самоконтролю перебігу захворювання [39]. Упровадження потребує зусиль із залучення громадськості, щоб зробити лікування доступним і справедливим, тому вкрай важливо, щоб уподобання й пріоритети пацієнтів були в основі стратегій упровадження.

Вартість нових методів лікування може стати перешкодою для їх застосування [40]. Уникнення або відкладання дорогої замісної ниркової терапії може зробити впровадження нових терапевтичних методів економічно ефективним [41–43], але для підтвердження цієї можливості потрібні додаткові дані. Створення переконливих аргументів на користь терапії ХХН як частини ціннісно-орієнтованої стратегії системи охорони здоров'я має велике значення для втілення теоретичного аналізу «вартість — ефективність» у реальність. Ця проблема є глобальною й постає перед системою охорони здоров'я в усьому світі. У цій настанові пропонується, щоб розробники політики й інституційні особи, які ухвалюють рішення, запроваджували інтегрований підхід до надання допомоги групою спеціалістів, який фокусуватиметься на оцінюванні ризику й розширенні можливостей пацієнтів

у комплексному лікуванні осіб із цукровим діабетом і ХХН [38].

Зазвичай рекомендації щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом, ХХН або їх комбінацією ухвалюються декількома професійними товариствами [44], тож наявність кількох настанов може створити враження непослідовності. Щоб вирішити цю проблему, одночасно з розробкою настанови 2022 року KDIGO співпрацює з ADA, яка публікує впливові щорічні стандарти лікування цукрового діабету. За результатами такої співпраці було опубліковано консенсусний звіт щодо діагностики й лікування цукрового діабету та ХХН. У консенсусному звіті KDIGO-ADA демонструється всебічна узгодженість між рекомендаціями, що ґрунтуються на доказах, від 2 професійних товариств, а також наголошується на високопріоритетних втручаннях [7]. До того ж у консенсусному звіті розглядаються аспекти профілактики, скринінгу й діагностики ХХН, які є важливими клінічними темами, що не мали чіткого висвітлення в настанові KDIGO щодо цукрового діабету та ХХН.

Цукровий діабет і ХХН і досі активно досліджуються, тож очікується подальший прогрес у діагностиці й лікуванні цих захворювань. Програма KDIGO й надалі оновлюватиме настанову щодо цукрового діабету та ХХН щоразу, як з'являтимуться відомості про серйозні досягнення. На сьогодні настанова KDIGO 2022 окреслює найсучасніші методи лікування цукрового діабету та ХХН. Зараз потрібно впроваджувати методи лікування, засновані на доказах, щоб покращити життя пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН.

Розкриття конфлікту інтересів

Peter Rossing (PR) повідомляє про консультаційні збори від компаній Astellas*, AstraZeneca*, Bayer Pharmaceuticals*, Boehringer Ingelheim*, Gilead* і Novo Nordisk*; грантову підтримку від AstraZeneca* і Novo Nordisk*; гонорари доповідача від AstraZeneca*, Boehringer Ingelheim*, Eli Lilly and Company* та Novo Nordisk*; навчальні презентації для компанії Merck*; акції/фондові опції від Novo Nordisk. M. Luiza Caramori (MLC) повідомляє про консультаційні збори від компаній AstraZeneca, Bayer Pharmaceuticals і Boehringer-Ingelheim; грантову підтримку від Bayer Pharmaceuticals*, Boehringer-Ingelheim* і Novartis; гонорари доповідача від Bayer Pharmaceuticals. Juliana C.N. Chan (JCNC) повідомляє, що є членом правління Фонду боротьби із цукровим діабетом (Asia Diabetes Foundation); консультаційні збори від компаній AstraZeneca*, Bayer Pharmaceuticals*, Boehringer Ingelheim*, Celltrion, Merck Sharp & Dohme*, Roche*, Novartis*, Sanofi* та Viatri*; грантову підтримку від Applied Therapeutics*, AstraZeneca*, Eli Lilly and Company*, Hua Medicine*, Lee Powder*, Merck*, Pfizer* і Servier*; гонорари доповідача від AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim*, Merck*, Merck Sharp & Dohme*,

* — Кошти сплачені установі.

Sanofi* та Viatris*; навчальні презентації для Boehringer Ingelheim*; JCNC є директором-засновником та акціонером стартапу компанії з біогенетичного тестування GEMVCARE за часткової підтримки уряду Гонконгу, а також співавтором патенту на біомаркери для прогнозування цукрового діабету і його ускладнень. Hiddo J.L. Heerspink (HJLH) повідомляє про консультаційні гонорари від компаній Abbvie*, AstraZeneca*, Bayer Pharmaceuticals*, Boehringer Ingelheim*, CSL Behring*, Chinook*, Dimerix, Gilead*, Goldfinch Bio, Janssen*, Merck&Co*, Mundipharma, Mitsubishi Tanabe*, Novo Nordisk* і Travere Pharmaceuticals*; грантову підтримку від Abbvie*, AstraZeneca*, Boehringer Ingelheim*, Janssen* і Novo Nordisk*; гонорари доповідача від AstraZeneca та Bayer Pharmaceuticals. Kamlesh Khunti (KK) повідомляє про консультаційні збори від компаній Amgen, AstraZeneca, Bayer Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi та Servier; гонорари доповідача від Amgen, AstraZeneca, Bayer Pharmaceuticals, Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Napp, Novartis, Novo Nordisk, Roche та Sanofi; грантову підтримку від AstraZeneca*, Boehringer Ingelheim*, Eli Lilly and Company*, Janssen*, Merck Sharp & Dohme*, Novartis*, Novo Nordisk*, Roche* та Sanofi*; загальну підтримку з боку Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я (National Institute for Health Research, NIHR), Співдружності прикладних досліджень Східного Мідлендсу (Applied Research Collaboration East Midlands, ARC EM) і NIHR Лестерського центру біомедичних досліджень (Biomedical Research Centre, BRC). Adrian Liew (AL) повідомляє про консультаційні збори від компаній Alnylam Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxter Healthcare, Bayer Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Chinook Therapeutics, DaVita Inc, Eledon, George Clinical, Otsuka Pharmaceuticals і ProKidney; гонорари доповідача від Baxter Healthcare, Chinook Therapeutics, DKSH Singapore та Otsuka Pharmaceuticals. Erin D. Michos (EDM) повідомляє про консультаційні збори від компаній AstraZeneca, Bayer Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Esperion, Novartis, Novo Nordisk і Pfizer. Sankar D. Navaneethan (SDN) повідомляє про консультаційні збори від компаній AstraZeneca, ACI Clinical, Bayer Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim/Lilly, Vertex і Vifor. Nikhil Tandon (NT) повідомляє про грантову підтримку від уряду Індії; Індійської ради медичних досліджень; Національного інституту серця, легенів і крові/Національних інститутів здоров'я; а також компанії Novo Nordisk. Katherine R. Tuttle (KRT) повідомляє про консультаційні збори від компаній AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Gilead, Goldfinch Bio, Novo Nordisk і Travere; грантову підтримку від Bayer Pharmaceuticals*, Goldfinch Bio*, Novo Nordisk* і Travere; гонорари доповідача від AstraZeneca, Eli Lilly and Company, Gilead, Goldfinch Bio, Janssen і Novo Nordisk. Christoph

Wanner (CW) повідомляє, що є членом правління компаній Bayer Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Genzyme-Sanofi, Gilead, GSK, Idorsia, Merck Sharp & Dohme і Tricida; про консультаційні збори від компанії Akebia, Amicus, Chiesi та Vifor і Fresenius Medical Care Renal Pharma; і гонорари доповідача від Amgen, Amicus, AstraZeneca, Bayer Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Fresenius Medical Care, Genzyme-Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Novartis та Takeda. Sophia Zoungas (SZ) повідомляє, що є членом консультативної ради компаній AstraZeneca*, Boehringer Ingelheim*, Merck Sharp & Dohme Australia*, Novo Nordisk* і Sanofi*; про гонорари доповідача від Servier Laboratories Australia* і є членом експертної комісії компанії Eli Lilly and Company*. Marcello A. Tonelli (MAT) повідомляє про гонорари доповідача від компанії AstraZeneca. Ian H. de Boer (IHdB) повідомляє про консультаційні збори від компаній AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cycleron Therapeutics, George Clinical, Goldfinch Bio, Lilly, Medscape та Otsuka/Ironwood; а також грантову підтримку від Dexcom*, JDRF* і Novo Nordisk*. Решта авторів заявили про відсутність інтересів, що конкурують.

Подяка

Ми висловлюємо особливу вдячність таким особам за їхній внесок у важливу роботу з розробки цієї настанови: Мелісса Томпсон (Melissa Thompson), Деббі Майзелс (Debbie Maizels), Патріція Натале (Patrizia Natale), Джованні Ф.М. Стріпполі (Giovanni F.M. Strippoli), Гейл Й. Хіггінс (Gail Y. Higgins), Тесс Е. Купер (Tess E. Cooper), Нарел С. Уїлліс (Narelle S. Willis), Мішель Джадул (Michel Jadoul), Вольфганг С. Вінкельмаєр (Wolfgang C. Winkelmayr), Кетлін Конн (Kathleen Conn), Даніель Грін (Danielle Green), Таня Грін (Tanya Green), Корал Чижевські (Coral Cyzewski) та Джон Девіс (John Davis).

Розробку й публікацію цієї настанови підтримала програма KDIGO. Думки чи погляди, висловлені в цьому резюме, належать авторам і не обов'язково відображають думки чи рекомендації Міжнародного товариства нефрології чи компанії Elsevier. Дозування, показання та способи застосування препаратів, на які посилаються автори, можуть відбивати їхній клінічний досвід або можуть бути отримані з професійної літератури чи інших клінічних джерел.

Додатковий матеріал

Додатковий файл (PDF)

Таблиця S1. Порівняння Настанов із клінічної практики «Захворювання нирок: ініціатива з покращення глобальних результатів лікування цукрового діабету в пацієнтів із захворюваннями нирок» 2020 і 2022 року (KDIGO 2020 і KDIGO 2022)

References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020. 98. S1-S115.*

2. Guyatt G.H., Oxman A.D., Schunemann H.J. et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J. Clin. Epidemiol.* 2011. 64. 380-382.
3. Chan J.C., So W.Y., Yeung C.Y. et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care.* 2009. 32. 977-982.
4. Chan J.C.N., Thewjitcharoen Y., Nguyen T.K. et al. Effect of a web-based management guide on risk factors in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a JADE randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2022. 5. e223862.
5. Gaede P., Vedel P., Parving H. et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999. 353. 617-622.
6. Ueki K., Sasako T., Okazaki Y. et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. 5. 951-964.
7. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T. et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* Published online October 3, 2022. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
8. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021. 385. 1451-1461.
9. Bhatt D.L., Szarek M., Pitt B. et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2021. 384. 129-139.
10. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2021. 384. 117-128.
11. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 1425-1435.
12. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 1436-1446.
13. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019. 381. 1995-2008.
14. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 1413-1424.
15. EMPA-Kidney Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. 37. 1317-1329.
16. Bakris G., Oshima M., Mahaffey K.W. et al. Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR < 30 ml/min per 1.73 m²: subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. 15. 1705-1714.
17. Chertow G.M., Vart P., Jongs N. et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. 32. 2352-2361.
18. Persson F., Rossing P., Vart P. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin by baseline glycemic status: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Diabetes Care.* 2021. 44. 1894-1897.
19. Zoungas S., de Boer I.H. SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. 16. 631-633.
20. Gerstein H.C., Sattar N., Rosenstock J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021. 385. 896-907.
21. Alicic R.Z., Patakoti R., Tuttle K.R. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013. 20. 121-127.
22. Bays H., Pi-Sunyer X., Hemmingsson J.U. et al. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. 33. 225-229.
23. Shah P.P., Brady T.M., Meyers K.E.C. et al. Association of obesity with cardiovascular risk factors and kidney disease outcomes in primary proteinuric glomerulopathies. *Nephron.* 2021. 145. 245-255.
24. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B. et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. 6. 605-617.
25. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D. et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 2219-2229.
26. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R. et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021. 385. 2252-2263.
27. Rossing P., Anker S.D., Filippatos G. et al., FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care.* Published online August 15, 2022. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>.
28. Ito S., Kashihara N., Shikata K. et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. 15. 1715-1727.
29. Ito S., Shikata K., Nangaku M. et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) for the treatment of type 2 diabetes with microalbuminuria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. 14. 1161-1172.
30. Neuen B.L., Oshima M., Agarwal R. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation.* 2022. 145. 1460-1470.
31. Neuen B.L., Oshima M., Perkovic V. et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur. Heart J.* 2021. 42. 4891-4901.
32. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014. 370. 1383-1392.
33. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341. 709-717.
34. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022. 45 (Suppl. 1). S144-S174.
35. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016. 37. 2129-2200.

36. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017. 136. e137-e161.

37. Kliger A.S., Brosius F.C. Diabetic Kidney Disease Task Force of the American Society of Nephrology. Preserving kidney function instead of replacing it. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. 15. 129-131.

38. Chan J.C.N., Lim L.L., Wareham N.J. et al. The Lancet Commission on Diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet.* 2021. 396. 2019-2082.

39. Brosius F.C., Cherney D., Gee P.O. et al. Transforming the care of patients with diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. 16. 1590-1600.

40. Tuttle K.R., Wong L., Peter W. et al., Diabetic Kidney Disease Collaborative Task Force. Moving from evidence to implementation of breakthrough therapies for diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022. 17. 1092-1103.

41. Abegaz T.M., Diaby V., Sherbeny F. et al. Cost effectiveness of dapagliflozin added to standard of care for the management of diabetic nephropathy in the USA. *Clin. Drug Investig.* 2022. 42. 501-511.

42. Igarashi A., Maruyama-Sakurai K., Kubota A. et al. Cost-effectiveness analysis of initiating type 2 diabetes therapy with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor versus conventional therapy in Japan. *Diabetes Ther.* 2022. 13. 1367-1381.

43. Reifsnider O.S., Kansal A.R., Wanner C. et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with diabetic kidney disease in the United States: findings based on the EMPA-REG OUTCOME trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2022. 79. 796-806.

44. Kelsey M.D., Nelson A.J., Green J.B. et al. Guidelines for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: JACC guideline comparison. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022. 79. 1849-1857. ■