

Серцево-судинні та ниркові наслідки подвійної комбінованої терапії агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторами натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу: систематичний огляд та метааналіз

Арвін Шокраві, Джаянт Сет, Г. Б. Джон Манчіні

Оригінальна публікація:

<https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

Ця стаття є перекладом оригінальної публікації

Резюме

Передумови Комбінована терапія агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), інгібіторами натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) та/або фінереноном є стратегією, що дозволяє знизити ризик несприятливих серцево-судинних та ниркових наслідків. Метою цього дослідження було кількісне оцінювання кардіоренальних переваг комбінованих схем лікування з використанням арГПП-1, іНЗКТГ2 та/або фінеренону порівняно з відповідними монотерапіями.

Методи Було проведено систематичний пошук в базах даних MEDLINE та Embase, в результаті якого було виявлено чотири пост-хок-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та десять обсерваційних досліджень, що відповідали заздалегідь визначеним критеріям включення. Серед РКД було проведено метарегресію з випадковими ефектами для оцінки того, чи відрізняється вплив арГПП-1 на кардіоренальні наслідки залежно від базового застосування іНЗКТГ2. Крім того, для обсерваційних досліджень було проведено метааналіз з випадковими ефектами для оцінки впливу комбінованої терапії порівняно з монотерапією на ризик кардіоренальних наслідків.

Результати У всіх РКД p для взаємодії було $>0,05$ для серйозних серцевих побічних ефектів (MACE) ($p = 0,730$), серцево-судинної (CV) смертності ($p = 0,889$), нефатального інфаркту міокарда (ІМ) ($p = 0,237$), нефатального інсульту ($p = 0,696$), смертності від усіх причин ($p = 0,682$), госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HF) ($p = 0,257$) та комбінованого ниркового результату ($p = 0,890$), що підтверджує, що арГПП-1 призводять до послідовного зниження результатів незалежно від початкового застосування іНЗКТГ2. В обсерваційних дослідженнях, порівняно з монотерапією іНЗКТГ2, комбінована терапія арГПП-1 та іНЗКТГ2 значно знизил MACE (HR 0,59, 95 % ДІ 0,47–0,75), ІМ (HR 0,73, 95 % ДІ 0,61–0,88), інсульту (HR 0,72, 95 % ДІ 0,53–0,97), загальної смертності (HR 0,57, 95 % ДІ 0,48–0,67) та госпіталізації/подій, пов'язаних із СН (HR 0,71, 95 % ДІ 0,59–0,86). У порівнянні з монотерапією арГПП-1, комбінована терапія іНЗКТГ2 та арГПП-1 значно знизил серцево-судинну смертність (HR 0,35, 95 % ДІ 0,15–0,81), ІМ (HR 0,93, 95 % ДІ 0,88–0,97), інсульту (HR 0,92, 95 % ДІ 0,88–0,96), загальної смертності (HR 0,59, 95 % ДІ 0,49–0,70), госпіталізацію/події, пов'язані з СН (HR 0,84, 95 % ДІ 0,81–0,88), та серйозні ниркові події (HR 0,43, 95 % ДІ 0,23–0,80). У порівнянні з іНЗКТГ2 або з монотерапією фінереноном, комбінована терапія іНЗКТГ2 та фінереноном значно знизил загальну смертність та частоту серйозних небажаних побічних ефектів з боку нирок.

Висновок Комбінована терапія арГПП-1, іНЗКТГ2 або фінереноном забезпечує кардіоренальний захист, що перевищує монотерапію при цукровому діабеті 2-го типу, що підтверджується узгодженими даними РКД та великих реальних когорт. Ці результати підтверджують більш широке клінічне застосування стратегій з двома препаратами, але також підкреслюють необхідність проведення спеціальних проспективних досліджень, спрямованих на оцінку жорстких клінічних результатів при застосуванні стратегій з двома препаратами.

Ключові слова: агоністи рецептора ГПП-1, інгібітори НЗКТГ2, фінеренон, комбінована терапія, серцево-судинні результати, ниркові результати, цукровий діабет 2-го типу, хронічна ниркова недостатність, метааналіз, кардіометаболічний ризик.

Вступ

Кардіометаболічні розлади залишаються провідною причиною передчасної захворюваності та смертності у всьому світі [1, 2]. Взаємопов'язаний характер серцево-судинних, ниркових та метаболічних захворювань вимагає переходу до комплексних стратегій модифікації ризику. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) продемонстрували серцево-судинні та ниркові переваги у групах високого ризику, включаючи пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ), серцевою недостатністю (СН) та хронічною хворобою нирок (ХХН). Крім того, фінеренон, нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (МРА), продемонстрував користь у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок (ДХН) та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) [3–5]. Відмінні механізми дії та розширення показань до застосування цих класів ліків призвели до зростання клінічного інтересу та надають переконливі підстави для комбінованої терапії. Хоча сучасні клінічні настанови підтримують застосування препаратів іНЗКТГ2 та арГПП-1 у пацієнтів з перекриваючимися кардіометаболічними профілями ризику [6–8], застосування комбінованої терапії в клінічній практиці залишається обмеженим [9], частково через невизначеність щодо її додаткової користі порівняно з монотерапією. Деякі товариства обговорювали додавання нестероїдних МРА до іНЗКТГ2 у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ХХН [10]; однак, з огляду на відносно недавнє затвердження, залишаються перешкоди для забезпечення лікування всіх пацієнтів, яким це показано [11]. Більше

того, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), що оцінюють, чи одночасне застосування надає додаткові або синергетичні переваги щодо жорстких клінічних результатів, що перевищують результати застосування кожного з препаратів окремо, залишаються рідкісними. Хоча субгрупові та постфактумні аналізи вказують на сприятливі результати, лише кілька досліджень систематично вивчали клінічні результати, пов'язані з комбінованою терапією. Крім того, існуючі обсерваційні дослідження, що вивчають жорсткі клінічні результати, є обмеженими та неоднорідними з точки зору популяції, тривалості спостереження та кінцевих точок, що ускладнює клінічну інтерпретацію. Проте, протягом останнього року було опубліковано кілька нових досліджень, які можуть допомогти усунути ці прогалини. Відповідно, мета цього огляду — всебічно оцінити серцево-судинні та ниркові результати подвійної комбінованої терапії з використанням арГПП-1, іНЗКТГ2 або фінеренону в порівнянні з монотерапією. Цей аналіз зосереджується на РКД арГПП-1, в яких повідомляється про наявність або відсутність іНЗКТГ2 на початковому етапі. Аналіз доповнюється обсерваційними дослідженнями, в яких оцінюється подвійна терапія в порівнянні з монотерапією в умовах рутинної клінічної практики. Шляхом узагальнення даних різних клінічних досліджень та популяцій, це дослідження має на меті з'ясувати клінічний вплив комбінованої терапії та надати інформацію для майбутніх стратегій лікування.

Методи

Цей огляд було проведено відповідно до Преференційних елементів звітності для систематичних оглядів та метааналізу (PRISMA) [12].

Арвін Шокраві

Кафедра медицини, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V6T 1Z4, Канада

Джаянт Сет

Кафедра медицини, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V6T 1Z4, Канада

Г. Б. Джон Манчіні

Кафедра медицини, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V6T 1Z4, Канада;

Центр інновацій у галузі серцево-судинної медицини, Інститут серцево-судинної медицини Ділварі, Відділення кардіології, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V5Z 1M9, Канада

Було проведено комплексний пошук у базах даних MEDLINE та Embase з дати створення до 1 червня 2025 року. Повна стратегія пошуку наведена в додатковому додатку. До цього огляду були включені РКД та обсерваційні дослідження. РКД, що представляли інтерес, були обмежені дослідженнями арГПП-1 з даними про базовий стан іНЗКТГ2, включаючи будь-які дані з пост-хок-аналізів. РКД іНЗКТГ2 з даними про вихідний стан арГПП-1 не були включені в цей огляд, враховуючи нещодавнє комплексне дослідження SMART-C, опубліковане в 2024 році [13]. Аналогічно, дані на рівні випробувань з знакових РКД з фінереноном — FIDELIO, FIGARO та FINE-ARTS — що досліджували подвійну терапію з іНЗКТГ2 або арГПП-1 разом з фінереноном, нещодавно були піддані метааналізу [14–16]. З огляду на ретельність цих аналізів та відсутність нових доказів РКД, ми вирішили обмежити наш аналіз РКД дослідженнями арГПП-1. Крім того, до цього огляду були включені спостережні дослідження, в яких вивчалися ефекти подвійної терапії арГПП-1, іНЗКТГ2 та/або фінереноном у порівнянні з монотерапією. Критерії включення включають один або кілька клінічних результатів, що представляють інтерес, включаючи серйозні серцеві події (MACE), смертність від усіх причин, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцево-судинну (СС) смертність, результати серцевої недостатності (СН) (включаючи госпіталізацію з приводу СН або події СН) та результати ниркової недостатності, включаючи комбіновані результати ниркової недостатності, серйозні ниркові події або серйозні побічні ниркові події (MAKE). Коли для певного результату повідомлялося про кілька коефіцієнтів ризику (HR) для певного результату, пріоритет надавався HR з багатфакторною корекцією. До популяцій, що представляли інтерес, входили дорослі з ЦД 2-го типу, ХХН або СН; однак остаточною популяцією дослідження складалася переважно з пацієнтів з ЦД 2-го типу, або досліджень, в яких більшість учасників (> 85 %) мали ЦД 2-го типу. До цього огляду не були включені дослідження, які зосереджувалися виключно на м'яких або сурогатних кінцевих точках або досліджували педіатричні популяції.

Дослідження були завантажені в Covidence, і два автори незалежно один від одного проаналізували реферати, провели повний огляд текстів та витягли дані. Будь-які питання під час цього процесу вирішувалися шляхом консенсусу. Для оцінки методологічної якості включених РКД використовувався інструмент Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) [17], а для оцінки обсерваційних досліджень — шкала Ньюкасла-Оттави [18]. Статистичний аналіз та створення forest plot були виконані за допомогою програмного забезпечення RStudio (версія 4.3.2) та пакетів meta і metafor [19, 20]. Метааналізи проводилися з використанням моделей випадкових ефектів з обмеженою оцінкою максимальної ймовірності. Для аналізу РКД гетерогенність ефектів лікування за базовим статусом іНЗКТГ2 оцінювалася за допомогою метарегресії з використанням пакета metafor [19]. Forest plot представляли коефіцієнти ризику (HR) з відповідними 95 % довірчими інтервалами (ДІ), причому статистична значущість визначалася як значення $p < 0,05$. Гетерогенність оцінювали за допомогою тесту хі-квадрат (Q Кокрана) ($\alpha = 0,10$), а її величину кількісно оцінювали за допомогою статистики I^2 . Логарифмічно перетворені HR та відповідні стандартні похибки з рандомізованих контрольованих досліджень моделювали за допомогою метарегресії з випадковими ефектами з обмеженою оцінкою максимальної ймовірності та коригуванням Гартунга-Кнаппа. Крім того, для даних спостережного дослідження ми провели аналіз підгруп для вивчення потенційних джерел гетерогенності. Для аналізу підгруп дослідження були стратифіковані за базовим ризиком на дві групи: (1) популяції з нижчим ризиком ЦД 2-го типу та (2) популяції з ЦД 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ІМ, гострий коронарний синдром (ГКС) або АСССЗ).

Результати

Процес відбору досліджень

Всього з MEDLINE та EMBASE було вилучено 3161 дослідження, а ще одне було виявлено за допомогою джерел сірої літератури. Після видалення дублікатів залишилося 2872 унікаль-

них записи. В результаті відбору за назвою та рефератом було відібрано 29 статей для оцінки повного тексту. З них 14 відповідали критеріям придатності та були включені для вилучення даних. Цей остаточний набір складався з чотирьох пост-хок аналізів [21–24] чотирьох РКД [25–28] та десяти обсерваційних досліджень [29–38]. Процес відбору досліджень ілюструється на діаграмі PRISMA (додаткова ілюстрація S1).

Базова інформація про дослідження

Базова інформація про включені РКД представлена в додатковій таблиці S1, а про включені обсерваційні дослідження — в додаткових таблицях S2 і S3. Усі дані РКД включали популяції з ЦД 2-го типу, причому в дослідженнях AMPLITUDE-O, Harmony Outcomes і SOUL брали участь пацієнти з супутніми ССЗ або анамнезом АСССЗ, а в дослідженні FLOW — пацієнти з супутньою ХХН. Усі включені обсерваційні дослідження представляли популяції хворих на діабет або популяції з високою (> 85 %) частотою ЦД 2-го типу. Багато з включених обсерваційних досліджень включали пацієнтів з додатковими супутніми захворюваннями, такими як ГКС, ІМ, АСССЗ, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) або СНзбФВ. У додатковій таблиці S4 підсумовано популяції включених обсерваційних досліджень.

Ризик упередженості

Для оцінки включених РКД було використано інструмент Cochrane RoB 2.0. Усі дослідження були визнані такими, що мають низький ризик в цілому, та низький ризик для всіх сфер, включаючи процес рандомізації, відхилення від втручання, відсутність даних про результати, вимірювання результатів та повідомлення про результати. Для оцінки включених обсерваційних досліджень використовувалася шкала Ньюкасла-Оттави. Більшість досліджень отримали 8 балів з 9, причому відрахування, як правило, були пов'язані з недостатнім спостереженням або неможливістю продемонструвати, що результати, які представляли інтерес, ніколи не виникали до початку дослідження. Повні таблиці ризику упередженості можна знайти в додаткових таблицях S5 і S6.

Дані рандомізованих контрольованих досліджень

Серйозні несприятливі серцево-судинні події

Всього в аналіз МАСЕ було включено чотири РКД. У пацієнтів, які на початку дослідження застосовували іНЗКТГ2 та отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,85 (95 % ДІ 0,70–1,03) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,82 (95 % ДІ 0,76–0,90). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2=0$ % для обох). Метарегресія не показала значущої взаємодії за базовим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,730). Хоча лише одна підгрупа досягла статистичної значущості, незначуще значення p для взаємодії ($p=0,730$) вказує на відсутність переконливих доказів диференційованого ефекту лікування арГПП-1 на основі базового застосування іНЗКТГ2 (рис. 1, панель А).

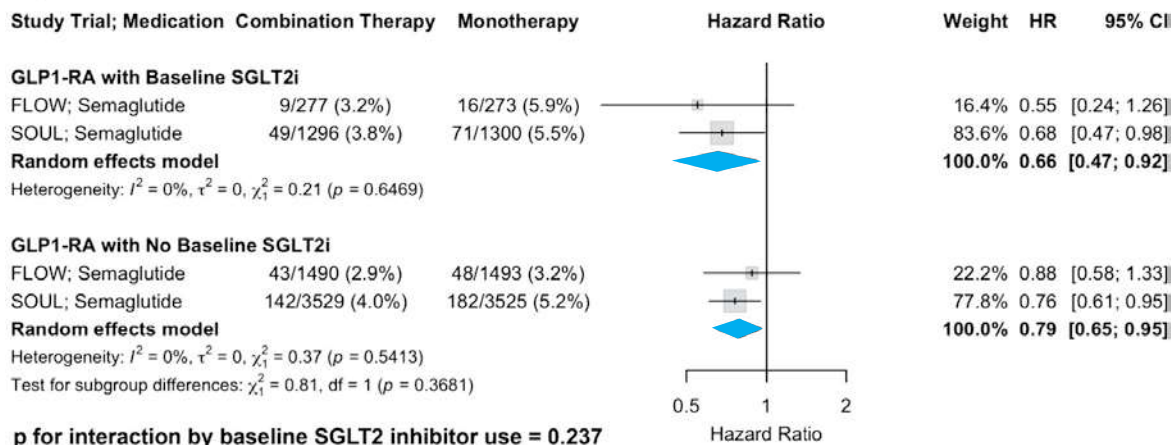
Серцево-судинна смертність

Всього в аналіз серцево-судинної смертності було включено чотири РКД. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,78 (95 % ДІ 0,49–1,25) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,85 (95 % ДІ 0,73–0,99). Була мінімальна до помірної гетерогенності у підгрупах ($I^2=24,8$ % та 26,3 % відповідно). Не було виявлено значущої взаємодії за базовим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,889), що підтверджує послідовне зниження серцево-судинної смертності при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 1, панель В).

Нефатальний інфаркт міокарда

Всього в аналіз нефатального ІМ було включено два РКД. У пацієнтів, які на початку дослідження застосовували іНЗКТГ2 та отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,66 (95 % ДІ 0,47–0,92) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без застосування іНЗКТГ2 на початку дослідження, об'єднаний HR становив 0,79 (95 % ДІ

A) Нефатальний інфаркт міокарда



B) Нефатальний інсульт

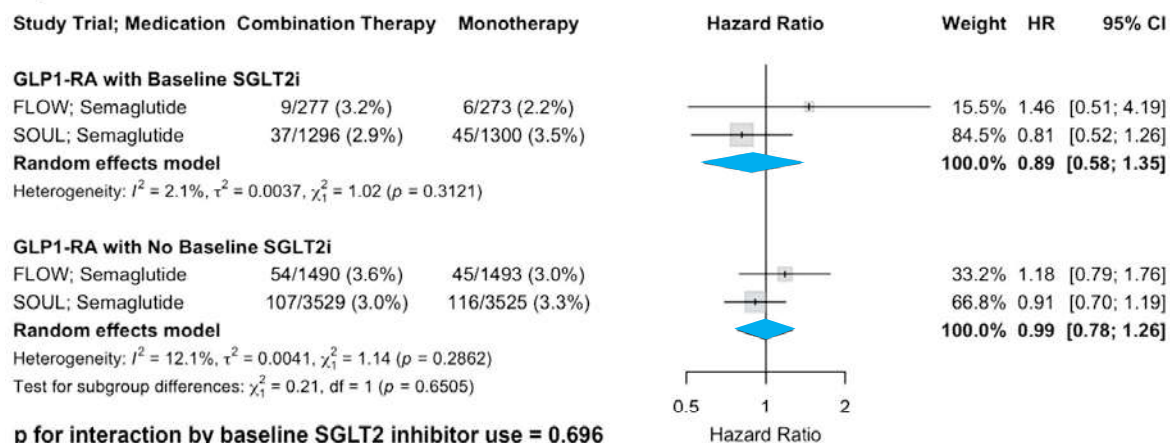


Рис. 1. Діаграми, що показують вплив терапії арГПП-1 на А МАСЕ та В серцево-судинну смертність у різних РКД, стратифікованих за початковим застосуванням іНЗКТГ2, з р-значеннями для показаної взаємодії

0,65–0,95). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2=0\%$ для обох). Не було виявлено значущої взаємодії за початковим застосуванням іНЗКТГ2 (р для взаємодії = 0,237), що підтверджує послідовне зниження нефатального ІМ при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 2, панель А).

Нефатальний інсульт

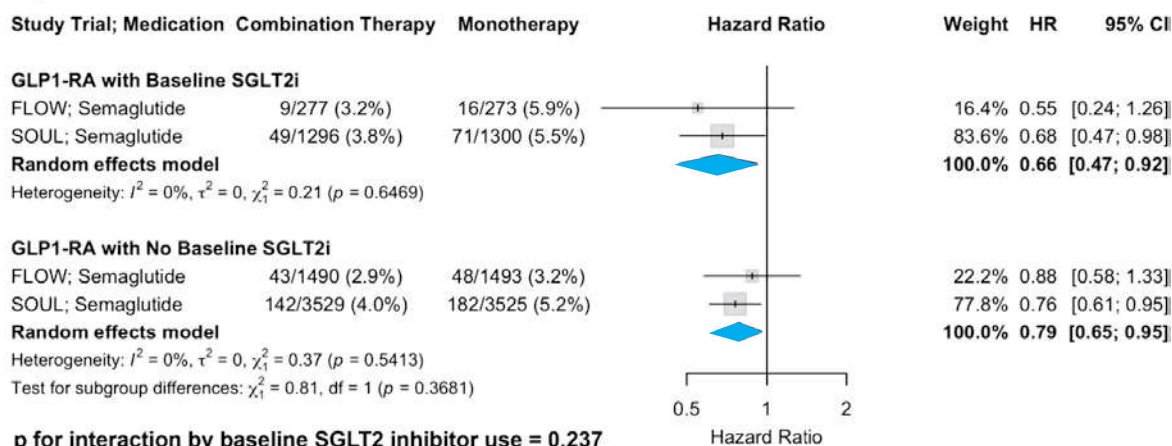
Всього в аналіз нефатального інсульту було включено два РКД. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,89 (95 % ДІ 0,58–1,35) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR ста-

новив 0,99 (95% ДІ 0,78–1,26). У підгрупах спостерігалася мінімальна гетерогенність ($I^2=2,1\%$ та $12,1\%$ відповідно). Не було виявлено значущої взаємодії залежно від застосування іНЗКТГ2 на початку дослідження (р для взаємодії=0,696), що свідчить про подібний ефект терапії арГПП-1 на нефатальний інсульт незалежно від лікування іНЗКТГ2 на початку дослідження (рис. 2, панель В).

Смертність від усіх причин

Всього в аналіз загальної смертності було включено чотири РКД. У пацієнтів з початковим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,85 (95 % ДІ 0,68–1,07) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1

A) Нефатальний інфаркт міокарда



B) Нефатальний інсульт

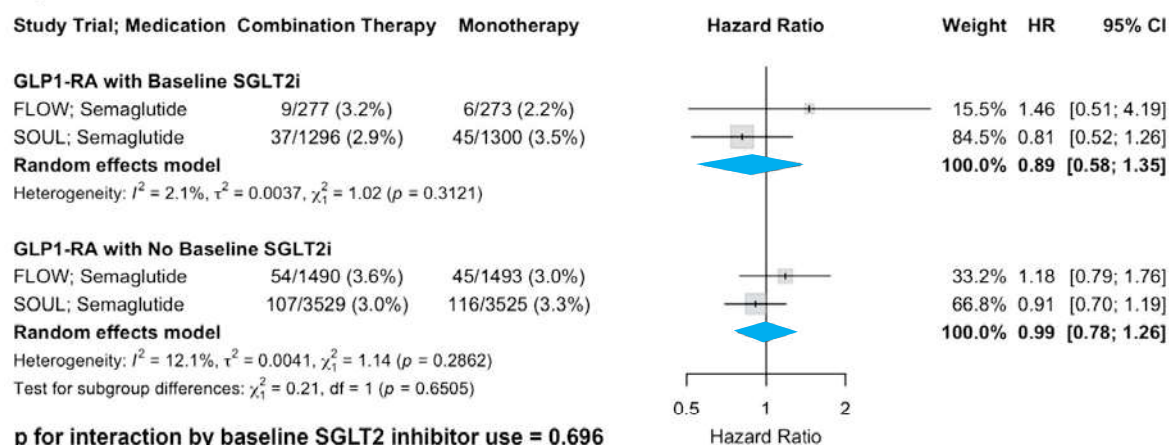


Рис. 2. Діаграми, що показують вплив терапії арГПП-1 на **A** нефатальний ІМ та **B** нефатальний інсульт у різних РКД, стратифікованих за використанням іНЗКТГ2 на початку дослідження, з p значеннями для показаної взаємодії

без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,89 (95 % ДІ 0,81–0,98). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2=0\%$ для обох). Не було виявлено значущої взаємодії за початковим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,682), що підтверджує послідовне зниження загальної смертності при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 3, панель А).

Госпіталізація з приводу серцевої недостатності

Всього в аналіз госпіталізації з приводу СН було включено три рандомізовані контрольовані дослідження. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували те-

рапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,58 (95 % ДІ 0,35–0,94) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,73 (95 % ДІ 0,63–0,85). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2 = 0\%$ для обох). Не було значущої взаємодії за базовим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,257), що підтверджує послідовне зниження госпіталізації з приводу СН при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 3, панель В).

Комбінований результат щодо нирок

Всього в аналіз комбінованого результату щодо нирок було включено два РКД. Комбінований

результат щодо нирок AMPLITUDE-O включав випадки макроальбумінурії, стійке зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на $\geq 40\%$ протягом щонайменше 30 днів, початок замісної ниркової терапії або стійке зниження рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² протягом ≥ 30 днів. FLOW визначив нирковий результат як чотирикомпонентний комплекс, що складається з початку стійкого зниження рШКФ $\geq 50\%$ від вихідного рівня, ниркової недостатності (початок хронічного діалізу, трансплантація нирки або стійке зниження рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² протягом ≥ 28 днів) або смерті через ниркові причини. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,78 (95 % ДІ 0,35–1,73). У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,72 (95 % ДІ 0,63–0,82). Була значна гетерогенність у підгрупі з використанням іНЗКТГ2 ($I^2=81,6\%$), але не в тих, хто не використовував ($I^2=0\%$). Не було виявлено значущої взаємодії за застосуванням іНЗКТГ2 (р для взаємодії=0,890), що вказує на те, що терапія арГПП-1 була пов'язана з послідовним результатом незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 3, панель С).

Дані спостережного дослідження (комбінована терапія іНЗКТГ2 та арГПП-1)

Серйозні серцево-судинні побічні ефекти

Всього в аналіз MACE було включено шість обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено значне зниження MACE на 41 % (HR=0,59; 95 % ДІ 0,47–0,75). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію з монотерапією арГПП-1, спостерігалася незначна тенденція до зниження частоти MACE з об'єднаним HR 0,38 (95 % ДІ 0,09–1,64). Гетерогенність була значною в обох порівняннях ($I^2=91,5\%$ та $76,4\%$ відповідно) (рис. 4, панель А).

Серцево-судинна смертність

Всього в аналіз серцево-судинної смертності було включено два обсерваційні дослідження. У

дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, спостерігалася незначна тенденція до зниження серцево-судинної смертності (HR=0,73; 95 % ДІ 0,51–1,03) з низькою гетерогенністю ($I^2=22,9\%$). В одному дослідженні порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1 і виявили значне зниження ризику серцево-судинної смертності на 65 % (HR=0,35; 95 % ДІ 0,15–0,80) (рис. 4, панель В).

Інфаркт міокарда

Всього в аналіз інфаркту міокарда було включено п'ять обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено зниження частоти ІМ на 27 % (HR=0,73; 95 % ДІ 0,61–0,88) із значною гетерогенністю ($I^2=61,9\%$). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1, було зафіксовано зниження ризику ІМ на 7 % (HR=0,93; 95 % ДІ 0,88–0,97) без гетерогенності ($I^2=0\%$) (рис. 4, панель С).

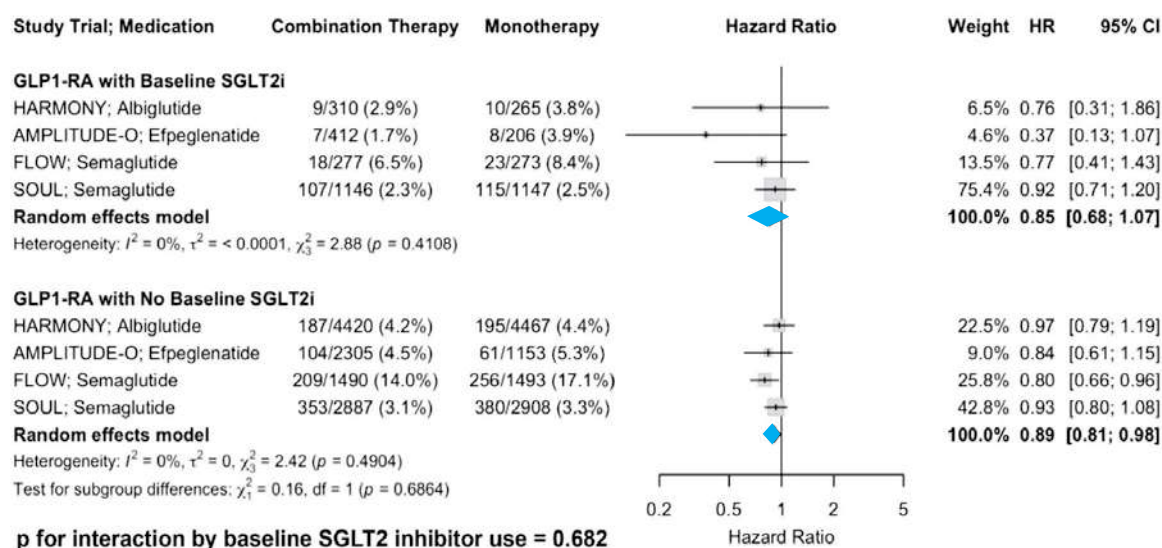
Інсульт

Всього в аналіз інсульту було включено п'ять обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, ризик інсульту знизився на 28 % (HR=0,72; 95 % ДІ 0,53–0,97) із значною гетерогенністю ($I^2=79,9\%$). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1, ризик інсульту знизився на 8 % (HR=0,92; 95 % ДІ 0,88–0,96) без гетерогенності ($I^2=0\%$) (рис. 5, панель А).

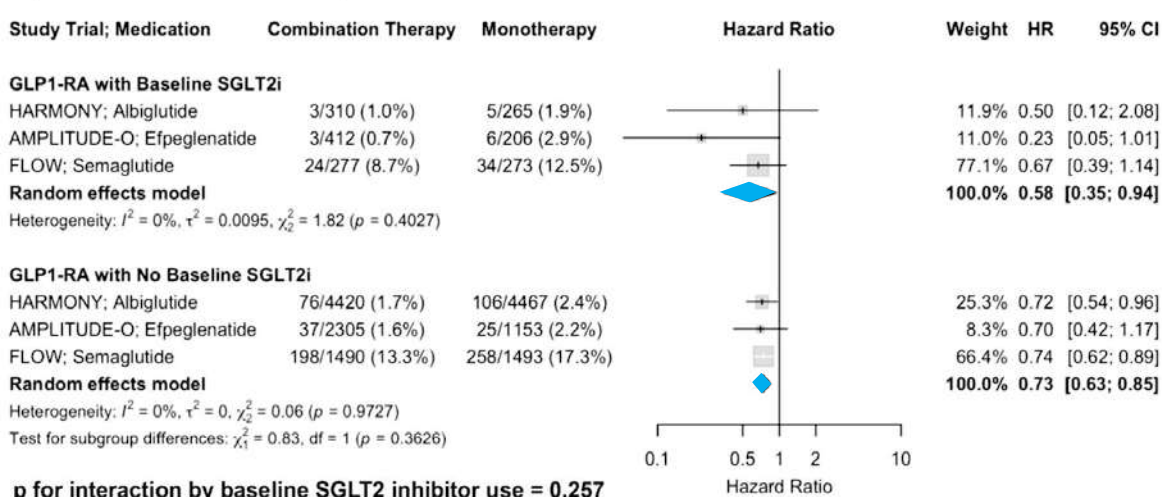
Смертність від усіх причин

Всього в аналіз загальної смертності було включено сім обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено значне зниження загальної смертності на 43 % (HR=0,57; 95 % ДІ 0,48–0,67). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1, було виявлено зниження

А) Смертність від усіх причин



В) Госпіталізація з приводу серцевої недостатності



С) Комбінований результат щодо нирок

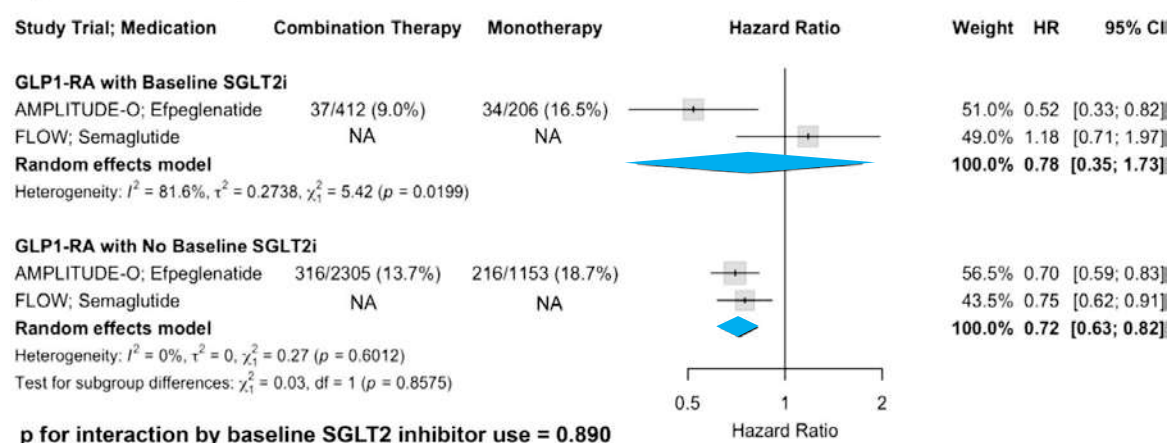
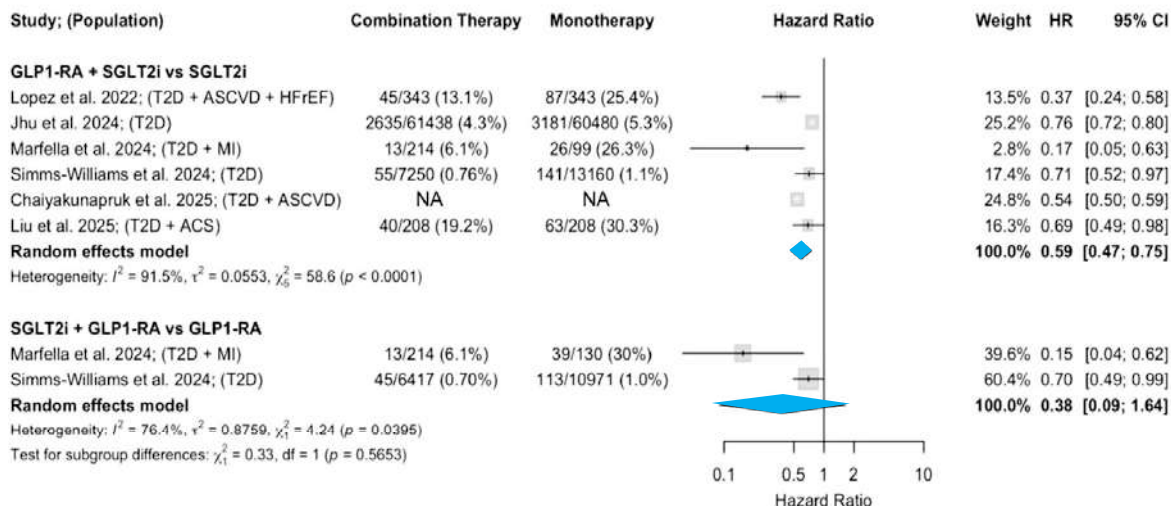
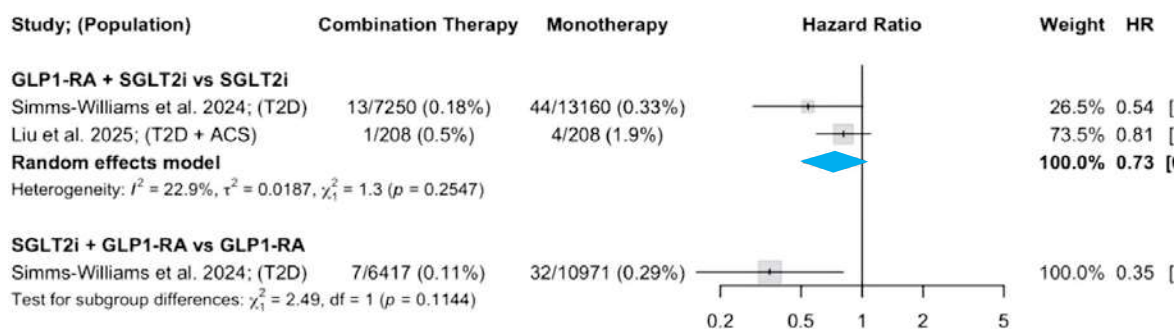


Рис. 3. Діаграми, що показують вплив терапії аРГПП-1 на А загальну смертність, В госпіталізацію з приводу СН та С комбінований результат щодо нирок у різних РКД, стратифікованих за початковим застосуванням іНЗКТГ2, з р-значеннями для показаної взаємодії

A) Серйозні серцево-судинні побічні ефекти



B) Серцево-судинна смертність



C) Інфаркт міокарда

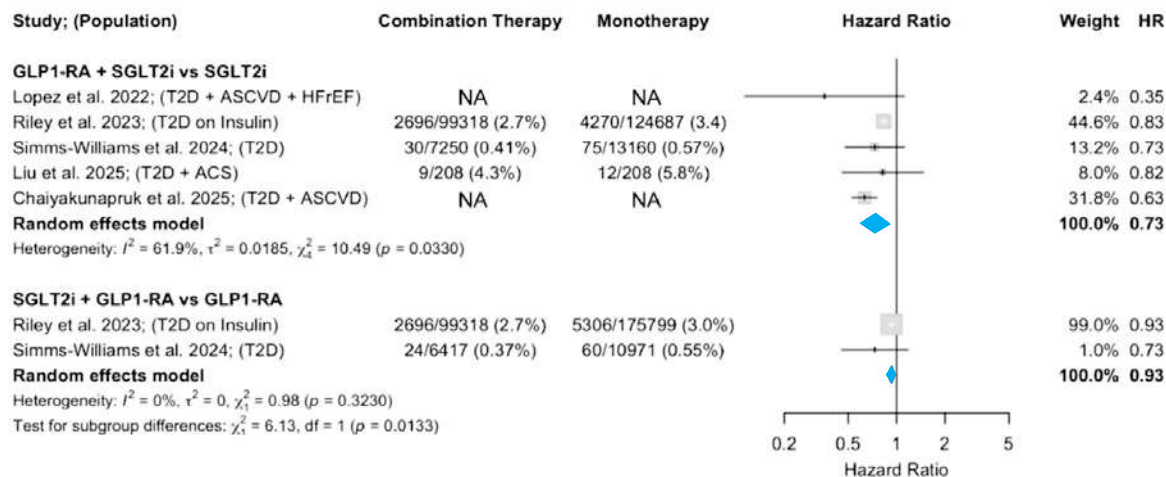


Рис. 4. Діаграми, що показують вплив комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТ2 порівняно з монотерапією на А МАСЕ, В серцево-судинну смертність та С інфаркт міокарда в різних обсерваційних дослідженнях

загальної смертності на 41 % (HR=0,59; 95 % ДІ 0,49–0,70). Гетерогенність була помірною до значної в усіх порівняннях ($I^2=73,4$ % та 37 % відповідно) (рис. 5, панель В).

Госпіталізація/події, пов'язані із серцевою недостатністю

Всього в аналіз госпіталізації або подій, пов'язаних із серцевою недостатністю, було включено три обсерваційні дослідження. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено значне зниження на 29 % часу до першої госпіталізації/події, пов'язаної з СН (HR=0,71; 95 % ДІ 0,59–0,86) із значною гетерогенністю ($I^2=95,2$ %). В одному дослідженні порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1 і виявили скорочення часу до першої госпіталізації з приводу СН на 16 % (HR = 0,84; 95 % ДІ 0,80–0,87) (рис. 5, панель С).

Серйозні ниркові події

В одному дослідженні порівнювали вплив комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією на серйозні ниркові події, які включали частоту гострого ураження нирок, ХХН, ниркову недостатність, хронічну гіпертонічну ниркову хворобу та ниркові ускладнення діабету. У пацієнтів з ЦД 2-го типу комбінована терапія була пов'язана з HR 0,43 (95 % ДІ 0,23–0,80) порівняно з монотерапією арГПП-1 та HR 0,67 (95 % ДІ 0,32–1,41) порівняно з монотерапією іНЗКТГ2.

Аналіз підгруп

З огляду на гетерогенність досліджуваних популяцій було проведено аналіз підгруп. Було досліджено дві підгрупи: (1) популяція з ЦД 2-го типу з нижчим ризиком, визначена як дослідження, що включали широку когорту ЦД 2-го типу або загальну популяцію з високою частотою ЦД 2-го типу, без необхідності наявності додаткових супутніх захворювань або ознак високого ризику (наприклад, інфаркт міокарда в анамнезі або застосування інсуліну); та (2) популяція з ЦД 2-го типу та судинними або коронарними захворюваннями, визначена як дослідження, що включали учасників із

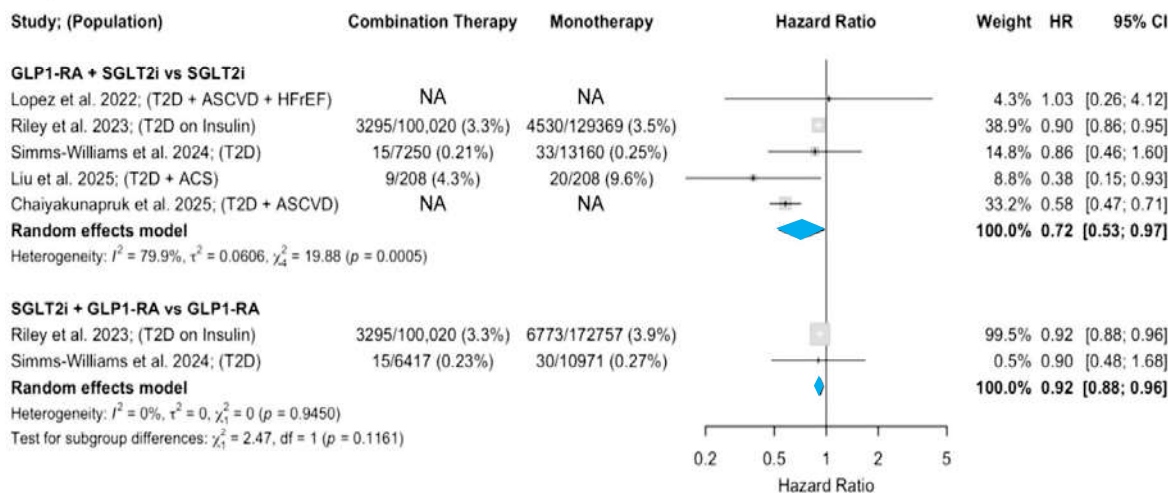
супутніми ГКС, ІМ або АСССЗ. Діаграми та HR з 95 % ДІ представлені в додатковому додатку (додаткові рисунки S2-S12). У першій підгрупі лише MACE та загальна смертність мали достатньо даних для статистичного аналізу порівняння комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2. MACE було значно зменшено на 24 % (HR=0,76; 95 % ДІ 0,72–0,80), без спостережуваної гетерогенності ($I^2=0$ %) (додатковий рисунок S2). Смертність від усіх причин також була значно зменшена на 44 % (HR=0,56; 95 % ДІ 0,48–0,65); гетерогенність була помірною ($I^2=45,2$ %), але нижчою, ніж та, що спостерігалася в загальній популяції (додатковий рисунок S10). У підгрупі пацієнтів з ЦД 2-го типу з судинними або коронарними захворюваннями було достатньо даних для аналізу порівняння комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2 щодо MACE, ІМ, інсульту та загальної смертності. MACE було значно зменшено на 50 % (HR=0,50; 95 % ДІ 0,36–0,69) з помірною гетерогенністю ($I^2 = 61,1$ %), яка була нижчою, ніж у загальній популяції (додатковий рисунок S3). ІМ та інсульт були значно зменшені на 36 % (HR = 0,64; 95 % ДІ 0,54–0,75) та на 43 % (HR=0,57; 95 % ДІ 0,47–0,70) відповідно, без гетерогенності ($I^2=0$ % для обох). У цій підгрупі населення загальна смертність втратила значущість (HR=0,48; 95% ДІ 0,18–1,28), а гетерогенність стала значною ($I^2=92$ %) (додаток, рис. S11).

Дані спостережних досліджень

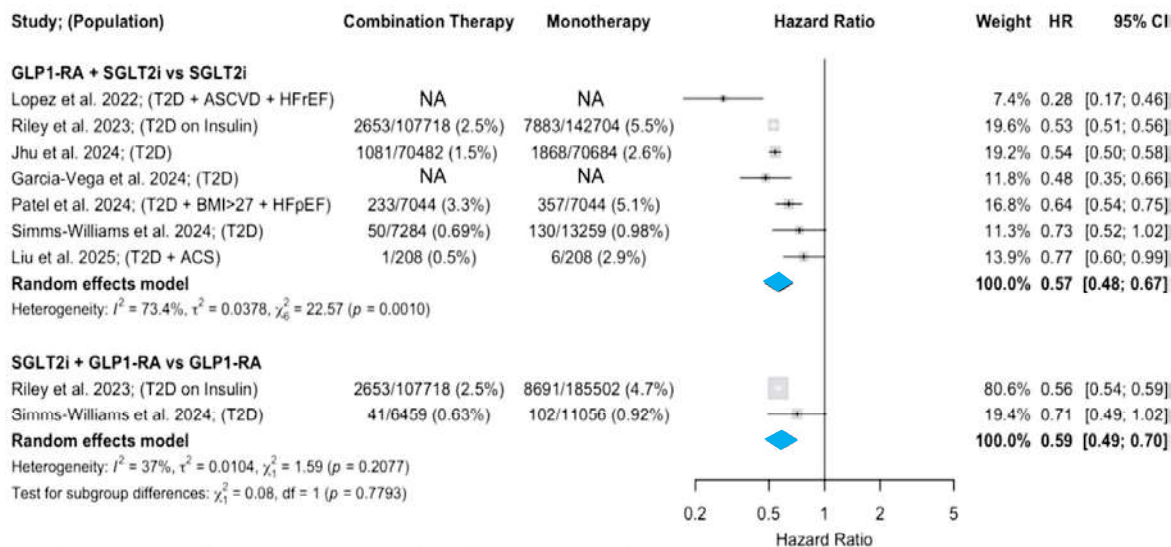
Комбінована терапія фінереноном і іНЗКТГ2

В одному дослідженні порівнювали комбіновану терапію фінереноном і іНЗКТГ2 з використанням кожного з цих препаратів окремо [29]. Це дослідження вивчалися MACE, загальна смертність та серйозні побічні ефекти з боку нирок (MAKE), які визначалися як ХХН 5 стадії або необхідність діалітичної терапії чи трансплантації нирки. Пацієнти були підібрані за індексом схильності; всі пацієнти мали ХХН, а більшість — ЦД 2-го типу, з поширеністю від 87,1 до 89,2 % у всіх групах лікування.

A) Інсульт



B) Смертність від усіх причин



C) Госпіталізація/події, пов'язані із серцевою недостатністю

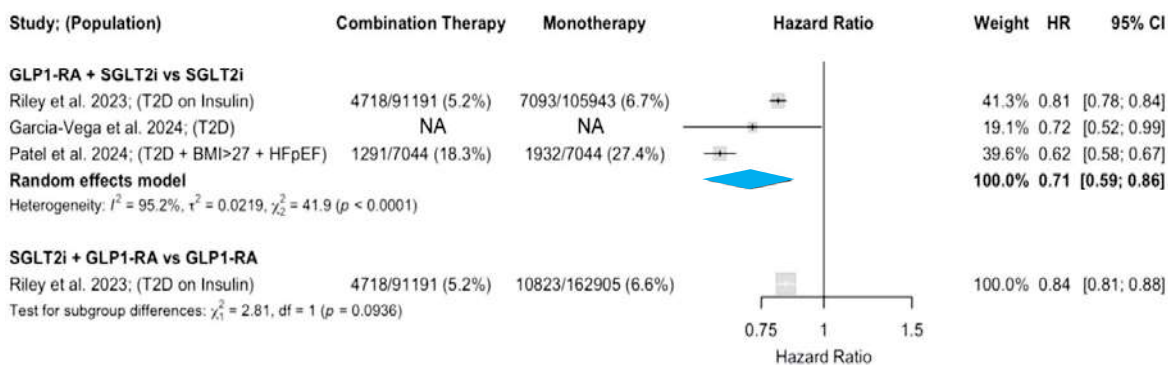


Рис. 5. Діаграми, що показують ефекти комбінованої терапії арГПП-1 та інЗКТГ2 порівняно з монотерапією на А інсульт, В загальну смертність та С госпіталізацію/події, пов'язані з СН, в обсерваційних дослідженнях

Серцево-судинні та ниркові результати подвійної комбінованої терапії з арГПП-1 та іНЗКТГ2 Систематичний огляд та метааналіз				
Результати	Рандомізовані контрольовані дослідження			
	Вплив арГПП-1 за використанням іНЗКТГ2 на початковому рівні (p-взаємодія)			
Основні несприятливі серцеві події	p-взаємодія = ns			
Смертність від серцево-судинних захворювань	p-взаємодія = ns			
Нефатальний інфаркт міокарда	p-взаємодія = ns			
Нефатальний інсульт	p-взаємодія = ns			
Смертність з усіх причин	p-взаємодія = ns			
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	p-взаємодія = ns			
Сукупний показник ниркової недостатності	p-взаємодія = ns			
Результати	Спостережувальні дослідження			
	арГПП-1 та іНЗКТГ2 проти іНЗКТГ2	іНЗКТГ2 та арГПП-1 проти арГПП-1	Фінеренон і іНЗКТГ2 проти іНЗКТГ2	іНЗКТГ2 та фінеренон проти фінеренону
Основні несприятливі серцеві події	↓ 41 %	ns	ns	ns
Смертність від серцево-судинних захворювань	ns	↓ 65 %		
Інфаркт міокарда	↓ 27 %	↓ 7 %		
Інсульт	↓ 28 %	↓ 8 %		
Смертність від усіх причин	↓ 43 %	↓ 41 %	↓ 59 %	↓ 69 %
Серцева недостатність Госпіталізація/Події	↓ 29 %	↓ 16 %		
Ниркові результати	ns	↓ 57 %*	↓ 56 % †	↓ 80 % †

Рис. 6. Підсумок результатів РКД та обсерваційних досліджень

Примітки: арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іНЗКТГ2 — інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу; NS — не значуще; * — серйозні ниркові події: гостре ураження нирок, хронічна ниркова недостатність, ниркова недостатність, хронічна гіпертонічна ниркова хвороба та ниркові ускладнення діабету; † — серйозні побічні ниркові події: ХХН 5 стадії або необхідність діалітичної терапії чи трансплантації нирки.

Комбінована терапія фінереноном та іНЗКТГ в порівнянні з монотерапією іНЗКТГ

Протягом середнього періоду спостереження $12,2 \pm 9,7$ місяців у групі комбінованої терапії фінереноном і іНЗКТГ2 ризик МАКЕ знизився на 56 % порівняно з монотерапією іНЗКТГ2 (HR=0,44; 95 % ДІ 0,22–0,89). Смертність від усіх причин була на 59 % нижчою в групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією іНЗКТГ2 (HR=0,41; 95 % ДІ 0,17–0,96). Не було значущої різниці в МАСЕ між групами лікування (HR=0,66 95 % ДІ 0,27–1,61).

Підсумок результатів

На рисунку 6 наведено візуальне узагальнення результатів аналізу, стратифікованого за РКД та обсерваційними дослідженнями.

Обговорення

Результати рандомізованих досліджень

Цей метааналіз чотирьох РКД, в яких оцінювали агоністи рецепторів ГПП-1 у осіб з ЦД 2-го типу, демонструє послідовний вплив на кілька кардіоренальних результатів, незалеж-

но від початкового застосування іНЗКТГ2. Наші результати узгоджуються з попередньою роботою Neuen et al., яка включала дані з Harmony Outcomes, AMPLITUDE-O та FLOW [39]. Наше дослідження розширює базу доказів, включаючи нові дані з дослідження SOUL. Метарегресійний аналіз не виявив значущої взаємодії між початковим застосуванням іНЗКТГ2 та ефектом лікування терапією арГПП-1 за ключовими кінцевими точками, включаючи MACE, серцево-судинну смертність, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, смертність від усіх причин, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та комбінований нирковий результат. Це свідчить про те, що терапія арГПП-1 надає додаткову кардіопротекторну користь незалежно від супутньої терапії іНЗКТГ2. Хоча включені РКД не були спеціально розроблені для оцінки ефективності комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2, проте послідовна спрямованість ефектів лікування в підгрупах, стратифікованих за базовим застосуванням іНЗКТГ2 для декількох кінцевих точок, підкреслює потенційну корисність стратегій з двома препаратами. Ці результати слід інтерпретувати в контексті та з урахуванням обмежень пост-хок аналізу. Остаточні висновки щодо додаткової користі комбінованої терапії для жорстких клінічних кінцевих точок вимагатимуть проспективних досліджень, спеціально розроблених для цієї мети. Тим не менш, кілька рандомізованих досліджень оцінювали сурогатні кінцеві точки. Попередній метааналіз восьми РКД продемонстрував, що порівняно з монотерапією, комбінована терапія арГПП-1 та іНЗКТГ2 призвела до більшого зниження гемоглобіну А1с, глюкози плазми натще, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та систолічного артеріального тиску [40]. Аналіз РКД з іНЗКТГ2 показав послідовне зниження MACE, госпіталізації з приводу СН та прогресування ХХН незалежно від початкового застосування арГПП-1, як продемонстрував нещодавній аналіз консорціуму SMART-C, що охопив понад 73 000 осіб з ЦД 2-го типу [13]. Аналогічно, РКД з фінереноном не були включені в наш аналіз, оскільки попередні дослідження вже провели комп-

лексні аналізи, і з того часу не було опубліковано нових даних, що мають відношення до нашого аналізу [14–16]. Об'єднаний аналіз досліджень FIGARO та FIDE-LIO, в яких оцінювалася ефективність фінеренону при ДКД, показав, що значення p для взаємодії були $>0,05$ як для серцево-судинних, так і для ниркових комбінованих результатів, незалежно від того, чи застосовувався фінеренон разом з арГПП-1 або іНЗКТГ2, чи без них [1415]. Це свідчить про те, що ефективність фінеренону зберігається незалежно від початкового застосування арГПП-1 або іНЗКТГ2. Нещодавно опубліковане дослідження CONFIDENCE безпосередньо рандомізувало пацієнтів з ХНН і ЦД 2-го типу до комбінованої терапії фінереноном та емпагліфлозином або монотерапії [41]. Хоча жорсткі клінічні кінцеві точки не оцінювалися, комбінована терапія призвела до 29 % більшого зниження співвідношення альбумін/креатинін порівняно з монотерапією фінереноном і до 32 % більшого зниження порівняно з монотерапією емпагліфлозином [41]. Спостережуване зниження альбумінуриї має прогностичне значення, оскільки попередні метааналітичні дані свідчать, що зниження на 30 % пов'язане з 27 % зниженням ризику комбінованих ниркових ускладнень [42]. Фінеренон також має докази ефективності при СНзбФВ. Пост-хок аналіз дослідження FINE-ARTS, в якому брали участь пацієнти з СНзнФВ або СНзбФВ, виявив p -значення для взаємодії $>0,05$ між пацієнтами з базовим застосуванням іНЗКТГ2 та без нього для комбінованого результату загального погіршення подій ФВ та серцево-судинної смертності [43], що свідчить про те, що переваги фінеренону були однаковими незалежно від базової терапії іНЗКТГ2. Дослідження CONFIRMATION-HF — це РКД, яке наразі проводиться з метою оцінки ефективності комбінованої терапії фінереноном та іНЗКТГ2 у ширшій популяції пацієнтів із СН [44].

Спостережні дані

Хоча рандомізовані дослідження в цьому аналізі базувалися на метарегресії, стратифікованій за початковим застосуванням

іНЗКТГ2 для оцінки потенційних відмінностей у лікувальному ефекті, спостережні дослідження дозволили провести більш прямі статистичні порівняння між комбінованою терапією та монотерапією. Реальні дані світу послідовно свідчили про те, що подвійна терапія асоціюється з більшим зниженням різних кардіоренальних результатів. Ці результати надають додаткову інформацію про ефективність комбінованої терапії в повсякденній клінічній практиці, де рішення про лікування приймаються з урахуванням індивідуальних профілів ризику та терапевтичних цілей. Спостережні дослідження охоплюють ширше коло пацієнтів з ЦД 2-го типу, включаючи тих, хто має в анамнезі ІМ або прогресуючу хворобу на інсуліні. Таким чином, вони забезпечують цінну зовнішню валідність і можуть краще відображати потенційні переваги впровадження подвійної терапії на рівні популяції. Однак було виявлено значну гетерогенність за кількома результатами, і інтерпретація повинна бути стриманою через властиві обмеження дизайну спостережних досліджень [45]. Незважаючи на ці обмеження, узгодженість результатів у різних популяціях та клінічних умовах підкріплює аргументи на користь комбінованої терапії як життєздатної стратегії для пацієнтів з високим ризиком. Якщо врахувати біологічну правдоподібність синергетичних механізмів та підтверджуючі дані клінічних випробувань, ці результати спостережних досліджень підкреслюють необхідність проведення спеціального рандомізованого клінічного випробування для оцінки додаткової користі подвійної терапії для важких клінічних результатів. Дані спостереження, що вивчають жорсткі кінцеві точки комбінованої терапії фінереноном, були обмежені одним дослідженням, в якому вивчалася комбінована терапія фінереноном і іНЗКТГ2 [29]. Воно виявило значне зниження МАКЕ і загальної смертності порівняно з монотерапією, а також тенденцію до зниження МАСЕ [29]. Хоча як дані спостережень, так і дані РКД вказують на переваги комбінованої терапії іНЗКТГ2 та арГПП-1, більша кількість результатів досягла значущості в порівнянні спостере-

жень комбінованої терапії з монотерапією іНЗКТГ2, порівняно з аналізом підгруп РКД арГПП-1 з плацебо у пацієнтів з вихідним рівнем іНЗКТГ2. Ця розбіжність може бути наслідком відмінностей у дизайні досліджень. Хоча дані спостереження порівнюють стратегії лікування в ширших клінічних популяціях, дані РКД відображають аналіз підгруп, які не були спеціально розроблені для оцінки комбінованої терапії. Крім того, інші фактори, такі як відмінності в базовому ризику, критерії включення та періоди спостереження, можуть додатково пояснити різницю в розмірі ефекту. Послідовна спрямованість переваг у різних дизайнах досліджень, хоча і з різною величиною та статистичною значущістю, підтверджує ефективність комбінованої терапії іНЗКТГ2 та арГПП-1; однак, для визначення ступеня переваг необхідні додаткові докази з досліджень, спеціально розроблених для оцінки комбінованої терапії.

Клінічні наслідки

З механічної точки зору іНЗКТГ2, арГПП-1 та фінеренон діють через різні шляхи, що підтверджує обґрунтованість комбінованої терапії для поліпшення клінічних результатів. іНЗКТГ2 діють переважно шляхом інгібування реабсорбції глюкози та натрію в проксимальних канальцях, що призводить до натрійурезу, глюкозурії та посилення тубулогломерулярного зворотного зв'язку [46]. Крім того, іНЗКТГ2 мають проти-запальні та антифіброзні властивості та покращують енергетичний метаболізм міокарда та нирок [47]. Аналогічно, арГПП-1 знижують кардіоренальний ризик за допомогою комбінації прямих та непрямих механізмів. Їх основні механізми включають поліпшення глікемічного контролю та зниження ваги, що знижує артеріальний тиск і сприятливо впливає на ліпідний профіль, що в сукупності сприяє зниженню кардіоренального ризику [48]. арГПП-1 також зменшують ниркові події, частково завдяки поліпшенню внутрішньониркової гемодинаміки [49], та обмежують серцево-судинні події завдяки прямому антиатеросклеротичному ефекту [50]. Фінеренон діє шляхом селективного антагонізму мінералокортикоїдних ре-

цепторів, тим самим зменшуючи запалення, окислювальний стрес та фіброз у серці та нирках [51]. Комбінація іНЗКТГ2 та арГПП-1 загалом має сприятливий профіль безпеки [52]. Для комбінованої терапії іНЗКТГ2 та арГПП-1 побічні ефекти зазвичай обмежуються тими, що вже пов'язані з кожною класом ліків, такими як інфекції сечостатевої системи від іНЗКТГ2 та шлунково-кишкові симптоми від арГПП-1, без доказів синергетичної токсичності від їх комбінованого застосування [52]. Фінеренон має покращений профіль безпеки порівняно з традиційними стероїдними МРА [53]. Однак реальне застосування цих комбінованих терапій залишається обмеженим, що підкреслює необхідність цілеспрямованих стратегій впровадження та реформ на системному рівні для сприяння рівному доступу до цих науково обґрунтованих методів лікування для клінічно відповідних пацієнтів.

Обмеження та майбутні напрямки

Цей метааналіз має обмеження, які слід враховувати при інтерпретації результатів. Включені РКД не були розроблені для прямої оцінки ефективності комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2; натомість аналіз базувався на постфактум оцінках базового використання іНЗКТГ2 в дослідженнях арГПП-1, які за своєю суттю обмежені зниженою статистичною потужністю та потенційними залишковими факторами, що можуть спричинити плутанину [54]. Крім того, обмежена кількість РКД, що повідомляють про комбіновані ниркові результати (n=2), нефатальний інфаркт міокарда (n = 2) та нефатальний інсульт (n=2), призвела до широких довірчих інтервалів у деяких випадках, що знизило точність об'єднаних оцінок. Це було особливо очевидним в аналізі комбінованих результатів щодо нирок, де висока гетерогенність у групі порівняння монотерапії іНЗКТГ2 ($I^2=81,6\%$) ще більше ускладнює інтерпретацію, ймовірно, частково через різні визначення результатів у дослідженнях AMPLITUDE-O та Harmony Outcome. Аналогічно, значна гетерогенність спостерігалася в багатьох результатах в обсерваційних метааналізах, більшість з яких показали значення $I^2 > 50\%$. Це слід враховувати при інтерпретації

результатів цього аналізу. Це було в основному обумовлено відмінностями в популяціях дослідження, оскільки гетерогенність часто була нижчою в аналізі підгруп; хоча гетерогенність слід інтерпретувати обережно, коли кількість досліджень є низькою [55]. Спостережні дослідження також піддаються невимірюваним факторам, що можуть впливати на результати [56], включаючи соціально-економічні фактори, доступ до медичної допомоги та змінні способу життя. Крім того, дані про комбінацію фінеренону були обмеженими, а остаточні дані про ниркові кінцеві точки були нечисленними. Нарешті, це дослідження не було зареєстровано заздалегідь. Майбутні дослідження повинні надавати пріоритет РКД, спеціально розробленим для оцінки додаткових переваг комбінованої терапії щодо жорстких клінічних кінцевих точок. Майбутні дослідження також повинні вивчити комбіноване застосування всіх трьох класів ліків, щоб краще зрозуміти їх потенційні адитивні або синергетичні переваги. Подальше дослідження недіабетичних когорт може виявити корисність комбінованої терапії для ширшої групи пацієнтів. Крім того, вивчення причин обмеженого застосування комбінованої може допомогти виявити перешкоди для її впровадження.

Висновок

Цей метааналіз надає переконливі докази того, що подвійна комбінована терапія арГПП-1, іНЗКТГ2 або фінереноном забезпечує значні серцево-судинні та ниркові переваги у пацієнтів з ЦД 2-го типу. РКД демонструють стабільний вплив арГПП-1 на серцево-ниркові результати, незалежно від початкового застосування іНЗКТГ2, тоді як обсерваційні дослідження додатково підтверджують значне зниження МАСЕ, загальної смертності, інших серцево-судинних кінцевих точок та ниркових результатів при подвійній терапії. Ці результати свідчать на користь більш широкого клінічного застосування подвійної терапії у вибраних пацієнтів. В ідеалі, для підтвердження додаткової користі та визначення точних стратегій лікування необхідні проспективні дослідження, спеціально розроблені для оцінки комбінованої терапії.

Додаткова інформація

Онлайн-версія містить додаткові матеріали, доступні за адресою <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

Внесок авторів

А.С. та Дж.С. провели скринінг, підготували чернетку рукопису та створили ілюстрації. Г.Б.Дж.М. розробив концепцію та керував проектом, а також надав коментарі щодо редагування.

Доступність даних

Під час цього дослідження не було створено та проаналізовано жодних наборів даних.

Вперше опубліковано: Shokravi A., Seth J. & Mancini, G.B.J. Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 24, 370 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Література/References

- Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024;160: 155999. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155999>.
- Zhu XY, Shi MQ, Jiang ZM, Xiao-Li, Tian JW, Su FF. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases attributable to metabolic risks across all age groups from 1990 to 2021: an analysis of the 2021 global burden of disease study data. *BMC Public Health*. 2025;25(1):1704. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22702-7>
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
- 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(24):2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
- Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407107>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement_1):S181–206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
- 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):1117–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
- Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (H3KTTs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4>.
- 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):S1–127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
- Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, et al. KDOQI US commentary on the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025;85(2):135–76. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.08.003>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(8):545–57. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00155-4).
- Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(2):407–16. <https://doi.org/10.1111/dom.14883>.
- Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2991–8. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, et al. Effects of the nonsteroidal MRA finerenone with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in heart failure. *Circulation*. 2025;151(2):149–58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072055>.
- Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Published online 2019.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Published online 2021.
- Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
- Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. London: Springer International Publishing; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0>.
- Neves JS, Borges-Canha M, Vasques-Nóvoa F, et al. GLP-1 receptor agonist therapy with and without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):517–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.048>.
- Mann JFE, Rossing P, Bakris G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med*. 2024;30(10):2849–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03133-0>.
- Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes, according to H3KTT use: prespecified analyses of the SOUL randomized trial. *Circulation*. 2025;151(23):1639–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545>.
- Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Efficacy and clinical outcomes with and without concomitant

- itant Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation*. 2022;145(8):565–74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934>.
25. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501006>.
 26. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).
 27. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
 28. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>.
 29. Chuang MH, Wang HY, Kan WC, et al. Cardio-kidney outcomes for combined versus monotherapy with finerenone or SGLT2 inhibitors in patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2025. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf064>.

Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis

Arveen Shokravi, Jayant Seth, G. B. John Mancini

Original article <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

This article is a translated / republished version of the original publication.

Abstract

Background

Combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), and/or finerenone offers a strategy to reduce the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes. This study aimed to quantify the cardiorenal benefits of combination regimens with GLP-1RA, SGLT2i, and/or finerenone versus corresponding monotherapies.

Methods

MEDLINE and Embase were systematically searched, yielding four post hoc analyses of randomized controlled trials (RCTs) and ten observational studies that met prespecified inclusion criteria. Among RCTs, a random-effects meta-regression was performed to assess whether the effect of GLP-1RAs on cardiorenal outcomes differed based on baseline SGLT2i use. Additionally, for observational studies, random-effects meta-analyses were performed to estimate the effect of combination therapy versus monotherapy on the risk of cardiorenal outcomes.

Results

Across RCTs, p for interaction was >0.05 for major adverse cardiac events (MACE) ($p=0.730$), cardiovascular (CV) mortality ($p=0.889$), non-fatal myocardial infarction (MI) ($p=0.237$), non-fatal stroke ($p=0.696$), all-cause mortality ($p=0.682$), heart failure (HF) hospitalization ($p=0.257$), and renal composite outcome ($p=0.890$), supporting that GLP-1RAs result in a consistent reduction in outcomes irrespective of baseline SGLT2i use. In observational trials, compared to H3KTT monotherapy, GLP-1RA and SGLT2i combination therapy significantly reduced MACE (HR 0.59, 95 % CI 0.47–0.75), MI (HR 0.73, 95 % CI 0.61–0.88), stroke (HR 0.72, 95 % CI 0.53–0.97), all-cause mortality (HR 0.57, 95 % CI 0.48–0.67), and HF hospitalization/events (HR 0.71, 95 % CI 0.59–0.86). Compared to GLP-1RA monotherapy, SGLT2i and GLP-1RA combination therapy significantly reduced CV mortality (HR 0.35, 95 % CI 0.15–0.81), MI (HR 0.93, 95 % CI 0.88–0.97), stroke (HR 0.92, 95 % CI 0.88–0.96), all-cause mortality (HR 0.59, 95 % CI 0.49–0.70), HF hospitalization/events (HR 0.84, 95 % CI 0.81–0.88), and serious renal events (HR 0.43, 95 % CI 0.23–0.80). Compared to either SGLT2i or finerenone monotherapy, SGLT2i and finerenone combination therapy significantly reduced all-cause mortality and major adverse kidney events.

Conclusion

Combination therapy with GLP-1RA, SGLT2i, or finerenone confers cardiorenal protection beyond monotherapy in T2D, as supported by concordant evidence from RCTs and large real-world cohorts. These findings support broader clinical adoption of dual-agent strategies but also underscore the need for dedicated prospective trials powered to assess hard clinical outcomes with dual-agent strategies.

Keywords: GLP-1 receptor agonist, SGLT2 inhibitor, Finerenone, Combination therapy, Cardiovascular outcomes, Renal outcomes, Type 2 diabetes, Chronic kidney disease, Meta-analysis, Cardiometabolic risk

Стаття надійшла в редакцію: 15.01.2026/Received: 15.01.2026

Після доопрацювання: 01.02.2026/Revised: 01.02.2026

Прийнято до друку: 16.02.2026/Accepted: 16.02.2026