

Мкртумян А. М.¹, Маркова Т. Н.^{1, 2}, Мищенко Н. К.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

АНАЛИЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающие препараты, сердечно-сосудистая безопасность, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа.

Ссылка для цитирования: Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов. Кардиология. 2019;59(7):76–83.

РЕЗЮМЕ

В 2008 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США пересмотрело процесс утверждения новых противодиабетических средств. В настоящее время перед регистрацией сахароснижающих препаратов (СП) должна быть продемонстрирована их сердечно-сосудистая безопасность по результатам международных многоцентровых исследований. Уже завершены исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (SAVOR-TIMIS3, EXAMINE и TECOS), ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (EMPA-REG, CANVAS), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ELIXA, EXSCEL, LEADER и SUSTAIN-6), инсулина сверхдлительного действия (DEVOTE). Результаты данных исследований доказали сердечно-сосудистую безопасность современных СП. В то же время исследования EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин) и LEADER (лираглутид) продемонстрировали кардиопротективный эффект ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, что послужило основанием для внесения изменений в клинические рекомендации по тактике ведения больных с сахарным диабетом 2-го типа.

Mkrtumyan A. M.¹, Markova T. N.^{1, 2}, Mishchenko N. K.¹

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR SAFETY OF NOVEL GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS

Keywords: type 2 diabetes; glucose-lowering medications; cardiovascular safety; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

For citation: Mkrtumyan A. M., Markova T. N., Mishchenko N. K.

Analysis of cardiovascular safety of novel glucose-lowering medications. 2019;59(7):76–83.

SUMMARY

In 2008 the Food and Drug Administration has revised approval process for new antidiabetic agents and introduced a requirement to demonstrate the cardiovascular safety in an international multicenter trial. Currently cardiovascular outcome trials of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (SAVOR-TIMIS3, EXAMINE and TECOS), sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (EMPA-REG, CANVAS), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (ELIXA, EXSCEL LEADER and SUSTAIN-6), ultralong-acting and insulin (DEVOTE) have been completed. The trials confirmed cardiovascular safety of these glucose-lowering medications, and in addition, EMPA-REG OUTCOME (empaglifllozin), CANVAS (canaglifllozin) and LEADER (liraglutide) have also demonstrated cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. These data led to the changes of clinical guidelines for the management of type 2 diabetes.

Information about the corresponding author: Markova Tatyana N. – MD, professor. E-mail: markovatn18@yandex. ru

В 2007 г. S. Nissen и K. Wolski опубликовали результаты мета-анализа, в котором было показано, что применение розиглитазона у пациентов с сахарным диабетом (СД)

2-го типа приводило к увеличению риска развития инфаркта миокарда (ИМ), а также смертности от других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Полученные

результаты инициировали интенсивные дебаты в отношении сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов (СП). В 2008 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а затем в 2012 г. Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA) пересмотрели процесс утверждения новых противодиабетических средств. Перед регистрацией СП должны продемонстрировать сердечно-сосудистую безопасность по результатам международных многоцентровых исследований [2, 3].

Принятое FDA руководство определило ряд ключевых аспектов для оценки сердечно-сосудистой безопасности СП:

1. Сердечно-сосудистая безопасность СП считается доказанной, если верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения рисков (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по сравнению с плацебо менее 1,3. В результате исследований до регистрации допустимо значение верхней границы 95% ДИ для ОР в диапазоне от 1,3 до 1,8, после регистрации – строго <1,3. Если до регистрации клинические данные демонстрируют верхнюю границу 95% ДИ для ОР <1,3, то дальнейшие исследования рекомендуется не проводить [2, 4].
2. Число пациентов, принимающих участие в исследованиях по оценке сердечно-сосудистой безопасности СП, должно составлять не менее 2500 [4]. В исследования необходимо включать пожилых пациентов, имеющих длительный анамнез течения СД, а также пациентов с нарушенной функцией почек [2, 4].
3. Продолжительность оценки СП должна составлять не менее 2 лет для получения достоверных данных о риске развития ССО [2, 4].
4. Все исследования по оценке безопасности СП II и III фазы должны включать проспективное независимое заключение о риске развития ССО. Согласно инструкциям FDA в качестве первичных конечных точек были выбраны основные ССО («неблагоприятные сердечно-сосудистые события – МАСЕ), включающие смерть от ССЗ, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Кроме того, возможно проведение анализа частоты госпитализации по поводу острого коронарного синдрома, экстренной реваскуляризации миокарда и других вторичных конечных точек [2, 4].
5. Оценка сердечно-сосудистой безопасности СП может проводиться по результатам мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, активно контролируемых исследований и других видов исследований [2, 4].

Таким образом, утвержденное FDA руководство привело к проведению многочисленных клинических исследований по определению сердечно-сосудистой безопасности СП [4].

Исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности СП

В настоящее время завершены многоцентровые международные исследования по оценке сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (SAVOR-TIMI53, EXAMINE и TECOS) [5–9], агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ELIXA, EXSCEL, LEADER и SUSTAIN-6) [10–13], ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа – иSGLT2 (EMPA-REG, CANVAS) [14, 15]. Кроме того, проведена оценка сердечно-сосудистой безопасности инсулина сверхдлительного действия (инсулина дегludeк) [16]. Основные данные по оценке сердечно-сосудистых эффектов СП представлены в табл. 1.

Оценка сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

В 2013 г. завершилось исследование SAVOR-TIMI 53 по оценке сердечно-сосудистых эффектов саксаглиптина по сравнению с плацебо. Результаты исследования дали аналогичные с плацебо показатели комбинированной конечной точки МАСЕ, включающей смерть от ССЗ, ИМ или инсульт – ОР 1,00 (95% ДИ от 0,89 до 1,12; $p=0,99$). При раздельном анализе показателей МАСЕ ОР смерти от ССЗ составило 1,03 (95% ДИ от 0,87 до 1,22; $p=0,72$), ОР развития ИМ – 0,95 (95% ДИ от 0,80 до 1,12; $p=0,52$), ОР развития инсульта – 1,11 (95% ДИ от 0,88 до 1,39; $p=0,38$) [5]. Однако были получены неожиданные результаты. В группе саксаглиптина наблюдалось увеличение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) по сравнению с группой плацебо: ОР 1,2 (95% ДИ от 1,07 до 1,51; $p=0,007$) [5, 6]. Анализ полученных данных показал, что пациенты с высоким риском госпитализации по поводу СН имели скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, анамнез СН, а также исходно повышенный уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT – proBNP) [6]. Смертность от всех причин в основной группе достоверно не изменилась: ОР 1,11 (95% ДИ от 0,96 до 1,27; $p=0,15$) [5].

В исследование EXAMINE включены больные с СД 2-го типа, перенесшие острый коронарный синдром за 15–90 дней до randomизации. Пациентам назначался алоглиптин или плацебо. Через 1,8 года показатели комбинированной конечной точки МАСЕ были сопоставимы с показателями контрольной группы: ОР 0,96 (95% ДИ ≤1,16 (верхняя граница интервала); $p=0,32$). Компоненты МАСЕ также достоверно не превосходили результаты, полученные в группе плацебо: ОР смерти от ССЗ составило 0,79 (95% ДИ от 0,6 до 1,04; $p=0,1$), ОР развития ИМ – 1,08 (95% ДИ от 0,88

Таблица 1. Оценка сердечно-сосудистых эффектов СП

Название	MACE	Смерть от ССЗ	ИМ	Инсульт	Госпитализация по поводу СН
	ОР (95% ДИ)				
SAVOR-TIMI 53 (саксаглиптип) [5, 6]	1,00 (от 0,89 до 1,12) p=0,99*	1,03 (от 0,87 до 1,22) p=0,72	0,95 (от 0,80 до 1,12) p=0,52	1,11 (от 0,88 до 1,39) p=0,38	1,27 (от 1,07 до 1,51) p=0,007
EXAMINE (алоглиптип) [7, 8]	0,96 (от ≤1,16) p=0,32*	0,79 (от 0,6 до 1,04) p=0,1*	1,08 (от 0,88 до 1,33) p=0,47*	0,91 (от 0,55 до 1,50) p=0,71*	1,19 (от 0,9 до 1,58) p=0,22
TECOS (ситаглиптип) [9]	0,98 (от 0,89 до 1,08) p=0,65	1,03 (от 0,89 до 1,19) p=0,71	0,95 (от 0,81 до 1,11) p=0,49	0,97 (от 0,79 до 1,19) p=0,76	1,00 (от 0,83 до 1,20) p=0,98
DEVOTE (инсулин дегludeк) [16]	0,91 (от 0,78 до 1,06) p=0,21	0,96 (от 0,76 до 1,21) p=0,71	0,85 (от 0,68 до 1,06) p=0,15	0,9 (от 0,65 до 1,23) p=0,5	–
ELIXA (ликсисенатид) [10]	1,02 (от 0,89 до 1,17) p=0,81	0,98 (от 0,78 до 1,22) p=0,85	1,03 (от 0,87 до 1,22) p=0,71	1,12 (от 0,79 до 1,58) p=0,54	0,96 (от 0,75 до 1,23) p=0,75
EXSCEL (эксенатид) [11]	0,91 (от 0,83 до 1,00) p=0,06*	0,88 (от 0,76 до 1,02) p=0,096	0,97 (от 0,85 до 1,10) p=0,62	0,85 (от 0,70 до 1,03) p=0,095	0,94 (от 0,78 до 1,13) p=0,485
LEADER (лираглутид) [12]	0,87 (от 0,78 до 0,97) p=0,01*	0,78 (от 0,66 до 0,93) p=0,007	0,88 (от 0,75 до 1,03) p=0,11	0,89 (от 0,72 до 1,11) p=0,3	0,87 (от 0,73 до 1,05) p=0,14
SUSTAIN-6 (семаглутид) [13]	0,74 (от 0,58 до 0,95) p=0,02*	0,98 (от 0,65 до 1,48) p=0,92	0,74 (от 0,51 до 1,08) p=0,12	0,61 (от 0,38 до 0,99) p=0,04	1,11 (от 0,77 до 1,61) p=0,57
EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин) [14]	0,86 (от 0,74 до 0,99) p=0,04*	0,62 (от 0,49 до 0,77) p<0,001	0,87 (от 0,70 до 1,09) p=0,23	1,18 (от 0,89 до 1,56) p=0,26	0,65 (от 0,50 до 0,85) p=0,002
CANVAS (канаглифлозин) [15]	0,86 (от 0,75 до 0,97) p=0,02*	0,87 (от 0,72 до 1,06) p<0,001	0,85 (от 0,69 до 1,05) p<0,001	0,9 (от 0,71 до 1,15) p<0,001	0,67 (от 0,52 до 0,87) p<0,001

СП – сахароснижающие препараты; МАСЕ – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал (интервал значений величины ОР, в котором с той или иной вероятностью находится значение параметра, например, частота МАСЕ); р – коэффициент достоверности статистической гипотезы; р* – коэффициент достоверности статистической гипотезы, применяемый для определения доказательства превосходства СП по сравнению с плацебо.

до 1,33; р=0,47), ОР развития инсульта – 0,91 (95% ДИ от 0,55 до 1,50; р=0,71). ОР смерти от всех причин на фоне приема алоглиптина составило 0,88 (95% ДИ от 0,71 до 1,09; р=0,23) [7]. В 2015 г. опубликованы данные ретроспективного анализа исследования EXAMINE, которые показали, что частота госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина и в группе плацебо достоверно не различалась: ОР 1,19 (95% ДИ от 0,90 до 1,58; р=0,22) [8].

Исследование TECOS продемонстрировало, что ситаглиптип не уступает плацебо по частоте возникновения первичной комбинированной точки МАСЕ: ОР 0,98 (95% ДИ от 0,89 до 1,08; р=0,65). Анализ вторичных конечных точек также показал сопоставимые с группой плацебо результаты: ОР смерти от ССЗ – 1,03 (95% ДИ от 0,89 до 1,19; р=0,71), ОР развития ИМ – 0,95 (95% ДИ от 0,81 до 1,11; р=0,49), ОР развития инсульта – 0,97 (95% ДИ от 0,79 до 1,19; р=0,76). Частота госпитализаций по поводу СН между двумя группами достоверно не различалась: ОР 1,00 (95% ДИ от 0,83 до 1,20; р=0,98). Смертность от всех причин не выявила преимущества назначения ситаглиптина: ОР 1,01 (95% ДИ от 0,90 до 1,14; р=0,88) [9]. В целом проведенные исследования продемонстрировали нейтральный эффект группы иДПП-4 в отношении развития ССО.

Анализ исследования DEVOTE

Для подтверждения сердечно-сосудистой безопасности инсулина дегludeк по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл проведено исследование DEVOTE, в котором участвовали 7637 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО. После рандомизации все пациенты разделены на 2 группы, получающие терапию инсулином дегludeк или инсулином гларгин 100 ЕД/мл в дополнение к стандартному лечению. Результаты исследования DEVOTE продемонстрировали неменьшую эффективность инсулина дегludeк по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в отношении сердечно-сосудистой безопасности: первичная комбинированная точка МАСЕ отмечена у 325 (8,5%) пациентов в основной группе и у 356 (9,3%) в группе сравнения: ОР 0,91 (95% ДИ от 0,78 до 1,06; р=0,21). Показатели первичных конечных точек также выявили сопоставимые результаты между двумя группами: ОР смерти от ССЗ составило 0,96 (95% ДИ от 0,76 до 1,21; р=0,71), ОР развития ИМ – 0,85 (95% ДИ от 0,68 до 1,06; р=0,15), ОР развития инсульта – 0,9 (95% ДИ от 0,65 до 1,23; р=0,5). Общая смертность достоверно не различалась: ОР 0,91 (95% ДИ от 0,76 до 1,11; р=0,35) [16].

Таким образом, представленные результаты многочисленных международных многоцентровых исследований, инициированных по требованию FDA, доказали сердеч-

но-сосудистую безопасность современных СП. В связи с этим особый интерес представляют СП, показавшие кардиопротективные эффекты.

Анализ исследований сердечно-сосудистой безопасности агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1)

В 2015 г. завершено исследование ELIXA по оценке риска возникновения ССО на фоне применения ликсисенатида у больных СД 2-го типа, перенесших ИМ или эпизод нестабильной стенокардии за 180 дней до рандомизации. Полученные результаты показали, что назначение ликсисенатида безопасно в данной категории больных: ОР первичной комбинированной точки MACE 1,02 (95% ДИ от 0,89 до 1,17; $p=0,81$). При раздельном анализе первичных конечных точек получены следующие данные: ОР смерти от ССЗ – 0,98 (95% ДИ от 0,78 до 1,22; $p=0,85$), ОР развития ИМ – 1,03 (95% ДИ от 0,87 до 1,22; $p=0,71$), ОР развития инсульта – 1,12 (95% ДИ от 0,79 до 1,58; $p=0,54$). Частота госпитализаций по поводу СН (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,75 до 1,23; $p=0,75$) и показатель общей смертности (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,78 до 1,13; $p=0,5$) на фоне приема ликсисенатида достоверно не различались с таковыми в группе плацебо [10].

Исследование EXSCEL также не выявило преимущества назначения аГПП-1 – эксенатида по сравнению с группой плацебо. ОР первичной комбинированной точки MACE составило 0,91 (95% ДИ от 0,83 до 1,00; $p=0,06$). Данные по вторичным конечным точкам продемонстрировали сопоставимые с группой сравнения результаты: ОР смерти от ССЗ – 0,88 (95% ДИ от 0,76 до 1,02; $p=0,096$), ОР развития ИМ – 0,97 (95% ДИ от 0,85 до 1,10; $p=0,62$), ОР развития инсульта – 0,85 (95% ДИ от 0,70 до 1,03; $p=0,095$). Кроме того, не было зафиксировано преимуществ назначения эксенатида при оценке частоты госпитализаций по поводу СН (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,78 до 1,13; $p=0,485$). Показатель общей смертности снизился на 14% – ОР 0,86 (95% ДИ от 0,77 до 0,97; $p=0,016$). Однако небольшая продолжительность исследования (2,4 года) и высокая частота отмены препарата ограничивают клиническое значение полученных результатов [11].

В 2016 г. опубликованы результаты исследования LEADER, продолжающегося 3,8 года. Участниками наблюдения стали 9 340 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО. Исследование LEADER продемонстрировало достоверное снижение частоты возникновения первичной комбинированной точки MACE в группе пациентов, принимающих лираглутид: ОР 0,87 (95% ДИ от 0,78 до 0,97; $p=0,01$). Однако достоверно не различались по сравнению с группой плацебо такие

показатели, как частота развития ИМ – ОР 0,88 (95% ДИ от 0,75 до 1,03; $p=0,11$), инсульта – ОР 0,89 (95% ДИ от 0,72 до 1,11; $p=0,3$) и госпитализаций по поводу СН – ОР 0,87 (95% ДИ от 0,73 до 1,05; $p=0,14$). В то же время на фоне приема лираглуттида достоверно снизилась смертность от ССЗ на 22% – ОР 0,78 (95% ДИ от 0,66 до 0,93; $p=0,007$). Кроме того, в группе лираглуттида (381 пациент, 8,2%) по сравнению с группой плацебо (447 пациентов, 9,6%) зафиксирована более низкая смертность от всех причин: ОР 0,85 (95% ДИ от 0,74 до 0,97; $p=0,02$) [12].

Основной целью исследования SUSTAIN-6 продолжительностью 2,1 года являлась оценка сердечно-сосудистой безопасности семаглуттида. В исследовании принимали участие 3 297 пациентов в возрасте 50 лет и старше с установленными ССЗ или хроническими заболеваниями почек (хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше), а также в возрасте 60 лет и старше, по крайней мере, с одним фактором риска развития ССО. В результате исследования установлена большая эффективность препарата по сравнению с группой плацебо в отношении снижения частоты развития ССО: ОР 0,74 (95% ДИ от 0,58 до 0,95; $p=0,02$). Смертность от ССЗ (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,65 до 1,48; $p=0,92$), частота развития ИМ (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,51 до 1,08; $p=0,12$), госпитализаций по поводу СН (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,77 до 1,61; $p=0,57$) и общая смертность (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,74 до 1,5; $p=0,79$) достоверно не различались. В то же время частота развития инсульта снизилась на 39% (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,38 до 0,99; $p=0,04$). Таким образом, исследование SUSTAIN-6 доказало большую эффективность семаглуттида по сравнению с плацебо в отношении частоты возникновения MACE [13].

Результаты исследований свидетельствовали о неодинаковом влиянии группы аГПП-1 на частоту возникновения ССО, среди представителей которой наиболее выраженные кардиопротективные эффекты отмечены у лираглуттида.

Оценка сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2) Эмпаглифлозин

В исследовании EMPA-REG OUTCOME по оценке сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина, продолжительностью 3,1 года, принимали участие 7 020 пациентов с СД 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7–10%. Средний возраст участников составил 63 года. В 57% случаев длительность СД превышала 10 лет. У 99% пациентов имелся отягощенный по ССЗ анамнез (ИМ, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, заболевания периферических сосудов). После рандомизации все участники исследова-

ния разделены на 3 группы, получающие эмпаглифлозин в дозе 10 мг, 25 мг или плацебо.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что применение эмпаглифлозина привело к снижению частоты развития ССО по сравнению с группой плацебо на 14% – ОР 0,86 (95% ДИ от 0,74 до 0,99; $p=0,04$). При более детальном анализе результатов исследования ОР смерти от ССЗ составило 0,62 (95% ДИ от 0,49 до 0,77; $p=0,001$), ОР развития ИМ – 0,87 (95% ДИ от 0,70 до 1,09; $p=0,23$), инсульта – 1,24 (95% ДИ от 0,92 до 1,67; $p=0,16$). Частота госпитализаций по поводу СН уменьшилась на 35% по сравнению с таковой в группе плацебо – ОР 0,65 (95% ДИ от 0,50 до 0,85; $p=0,002$). В группе эмпаглифлозина установлено достоверное снижение общей смертности на 32% – ОР 0,68 (95% ДИ от 0,57 до 0,82; $p<0,001$). Нежелательные явления в группах эмпаглифлозина и плацебо достоверно не различались, за исключением увеличения частоты инфекций половых органов в основной группе.

Таким образом, применение эмпаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа с высоким риском развития ССО на фоне стандартной гиполипидемической, гипотензивной и антиангинальной терапии привело к снижению частоты госпитализаций по поводу СН, смертности от ССЗ и смертности от всех причин [14].

Канаглифлозин

В 2017 г. опубликованы данные программы CANVAS по результатам исследований CANVAS и CANVAS – Renal (CANVAS-R). Исследование CANVAS, начатое в 2009 г. до регистрации канаглифлозина FDA, представило промежуточные данные по сердечно-сосудистым исходам. В 2014 г. для выполнения обязательств перед FDA по оценке сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина уже после его регистрации началось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование CANVAS-R, анализ которого проводился совместно с анализом исследования CANVAS. Кроме того, исследование CANVAS-R было запланировано для оценки влияния препарата на показатели альбуминурии.

Средняя продолжительность наблюдения программы CANVAS составила 3,6 года. В исследованиях принимали участие 10142 пациента с СД 2-го типа с уровнем HbA_{1c} 7–10,5%. Средний возраст обследованных составил 63,3 года, средняя длительность СД – 13,5 года. Исходные характеристики пациентов были сопоставимыми в исследованиях CANVAS и CANVAS-R. Все участники исследования имели ССЗ или высокий риск развития ССО и получали необходимую терапию для контроля этих рисков. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: в 1-й группе канаглифлозин назначался в дозе 300 мг,

во 2-й группе – в дозе 100 мг, 3-ю группу составили пациенты, получающие плацебо. Участникам исследования CANVAS-R назначался канаглифлозин в дозе 100 мг с возможностью титрования до 300 мг или плацебо.

Согласно объединенным результатам программы CANVAS, частота MACE была достоверно ниже в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо на 14% – ОР 0,86 (95% ДИ от 0,75 до 0,97; $p=0,02$). Оценка отдельных показателей MACE показала, что ОР смерти от ССЗ составило 0,87 (95% ДИ от 0,72 до 1,06; $p<0,001$), ОР развития ИМ – 0,85 (95% ДИ от 0,69 до 1,05; $p <0,001$) и ОР развития инсульта – 0,9 (95% ДИ от 0,71 до 1,15; $p<0,001$). При анализе показателя смертности от всех причин не было продемонстрировано превосходства (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,74 до 1,01; $p=0,24$), в связи с чем дальнейшая оценка статистической значимости вторичных конечных точек не проводилась. В группе канаглифлозина также отмечено снижение риска госпитализаций по поводу СН на 33% – ОР 0,67 (95% ДИ от 0,52 до 0,87; $p<0,001$). Нежелательные явления в целом не отличались от ранее сообщенных. Однако была выявлена более высокая частота ампутаций в группе канаглифлозина (ОР 1,97 при 95% ДИ от 1,41 до 2,75; $p<0,001$) преимущественно на уровне пальцев ног или плюсневых костей. Таким образом, в программе CANVAS получены данные, подтверждающие кардиопротективные эффекты канаглифлозина. Однако остается открытым вопрос о причинах повышенного риска ампутаций на фоне применения данного препарата [15].

Исследования EMPA-REG OUTCOME и CANVAS доказали благоприятное влияние iSGLT2 на сердечно-сосудистую систему. В то же время кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина оказались более выраженным, чем у канаглифлозина.

Дапаглифлозин

Предварительная оценка сердечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина получена по данным мета-анализа 5 исследований II фазы и 16 исследований III фазы. Общее число участников исследований составило 9 339, среди которых 5 936 получали дапаглифлозин в дозе 2,5–10 мг и 3 403 составили группу контроля. Проведенный анализ показал, что дапаглифлозин снижает частоту развития ССО на 23% в общей популяции (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,54 до 1,1) и на 20% у пациентов с отягощенным по ССЗ анамнезом (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,53 до 1,22). При детальном анализе результатов в подгруппе пациентов с сердечно-сосудистым анамнезом установлено снижение смертности от ССЗ на 21% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,37 до 1,69), ИМ на 42% (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,30 до 1,11) и госпитализаций по поводу СН на 63%

(ОР 0,37 при 95% ДИ от 0,16 до 0,8). Таким образом, полученные результаты продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность дапаглифлозина [17].

Исследование CVD-REAL

Особое значение имеет исследование CVD-REAL, которое представляет собой первый крупный анализ данных, полученных в клинической практике. Для исследования были отобраны 6 стран-участниц: США, Норвегия, Дания, Швеция, Германия и Великобритания. Основной целью исследования CVD-REAL стало сравнение частоты госпитализаций по поводу СН и смертности от общих причин в двух группах пациентов с СД 2-го типа. В первую группу вошли участники, которым впервые назначался любой представитель иSGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) как первый или дополнительный препарат. Вторую группу составили пациенты, принимающие другие классы СП (любой пероральный или инъекционный препарат), включая комбинацию фиксированных доз препаратов, если этот класс препаратов не назначался в предшествующий год. Данные собирались с помощью медицинских заявлений, первичной медицинской документации и национальных регистров. Всего отобраны 309 056 участников по 154 528 пациентов в каждой группе. Исходные характеристики обследованных сопоставимы в двух когортах и в странах-участницах. Средний возраст пациентов составил 57 лет. Большинство участников исследования принимали гипотензивные препараты (80%), статины (67%) и метформин (79%). Важно отметить, что в отличие от крупных рандомизированных исследований, подтвержденные ССЗ диагностировались у 13% обследованных вне зависимости от группы участников. При анализе результатов исследования получены неодинаковые данные по проценту назначения препаратов из группы иSGLT2. Так, при анализе госпитализаций по поводу СН длительность лечения дапаглифлозином составила 41,8%, канаглифлозином – 52,7%, эмпаглифлозином – 5,5% от общей длительности терапии иSGLT2. Анализ смертности от всех причин проводился по данным из 5 стран: Дании, Норвегии, Швеции, Великобритании и США. Продолжительность лечения дапаглифлозином составила 51%, канаглифлозином – 42,3% и эмпаглифлозином – 6,7% от общей продолжительности терапии иSGLT2. Результаты исследования CVD-REAL продемонстрировали, что применение иSGLT2 у пациентов с СД 2-го типа снижает частоту госпитализаций по поводу СН на 39% (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,51 до 0,73; $p<0,001$) и общей смертности на 51% (ОР 0,49 при 95% ДИ от 0,41 до 0,57; $p<0,001$) по сравнению с другими СП. Отмечено также снижение частоты событий комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию по поводу СН и общей смертности, на 46% – ОР 0,54 (95% ДИ от 0,48 до 0,60; $p<0,001$) [18].

Кроме того, для оценки сердечно-сосудистой безопасности новых пероральных СП в клинической практике проводилось исследование T. Nyström и соавт. [19]. Отличительной особенностью данного исследования является изучение взаимосвязи иДПП-4 и иSGLT2 (дапаглифлозина) с риском смерти от всех причин, развития ССЗ и тяжелой гипогликемии по сравнению с инсулинотерапией, а не с плацебо. Участниками исследования стали все пациенты с СД 2-го типа, зарегистрированные в Швеции, которые впервые начали принимать СП (иДПП-4 или иSGLT2) или инсулинотерапию с 1 июля 2013 г. по 31 декабря 2014 г. Всего 21758 пациентов распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, принимающие иДПП-4 или дапаглифлозин, 2-ю составили пациенты, получающие инсулинотерапию. Через 1,5 года на фоне приема новых СП показано достоверное снижение риска смерти от всех причин на 44% (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,49 до 0,64; $p<0,001$), ССЗ на 15% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,99; $p=0,037$) и гипогликемических состояний на 74% (ОР 0,26 при 95% ДИ от 0,12 до 0,57; $p=0,001$) по сравнению с инсулинотерапией. При раздельном анализе сердечно-сосудистой безопасности СП лечение дапаглифлозином приводило к снижению риска смерти от всех причин и развития ССЗ, в то время как на фоне применения иДПП-4 отмечено только снижение риска смерти от всех причин [19].

Таким образом, на основании результатов многочисленных крупных международных многоцентровых исследований можно сделать вывод, что сердечно-сосудистая безопасность и кардиопротективные механизмы иSGLT2 являются класс-эффектом.

Заключение

Многочисленные многоцентровые международные исследования доказали высокую сердечно-сосудистую безопасность современных сахароснижающих препаратов, что послужило основанием для внесения изменений в клинические рекомендации по тактике ведения больных сахарным диабетом 2-го типа. Так, согласно российским алгоритмам, в качестве препарата первой линии при непереносимости или противопоказаниях к метформину возможно назначение ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа или ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа – препаратов с минимальным риском развития гипогликемических состояний. В то же время результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, LEADER продемонстрировали кардиопротективный эффект ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (эмпаглифлозина, канаглифлозина) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (лираглу-

тида). При наличии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний предпочтение отдается эмпаглифлозину и лираглутиду, а при постановке диагноза сердечной недостаточности – эмпаглифлозину [20]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабетологов от 2018 г., пациентам с уровнем гликированного гемоглобина $\geq 9\%$ вследствие неэффективности монотерапии или на старте медикаментозной терапии и с наличием сердечно-сосудистых заболеваний необходимо добавлять препараты, оказывающие доказанное положительное влияние на MACE и/или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в данной группе пациентов рекомендовано назначение эмпаглифлозина, канаглифлозина или лираглутида, а при сердечной недостаточности – эмпаглифлозина или канаглифлозина [21].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям от 2016 г. по диагностике и лечению острой и хрони-

ческой сердечной недостаточности, в группе пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом предпочтение отдается эмпаглифлозину как препарату, способному снизить число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертность. Кроме того, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний от 2016 г. рекомендовано более раннее назначение эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данные по канаглифлозину и лираглутиду в кардиологические рекомендации не внесены в связи с тем, что исследования были опубликованы позднее [22, 23].

Таким образом, в рамках персонализированной медицины результаты многоцентровых исследований дают возможность клиницисту подобрать наиболее безопасное и эффективное терапевтическое средство каждому пациенту с сахарным диабетом 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457–71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
2. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA. 2008;1–8. [Av at: https://mafiadoc.com/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new_59bdc9271723ddb43cd4314e.html]
3. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: EMA. 2012;1–28. [Av at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf]
4. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration Cardiovascular Assessment Requirements on the Development of Novel Antidiabetes Drugs. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement_2):S101–6. DOI: 10.2337/dc11-s202
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
6. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
7. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenfelz RM, Bakris GL et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
8. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
10. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
11. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
16. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(8):723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692
17. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):37. DOI: 10.1186/s12933-016-0356-y
18. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering DrugsClinical Perspective: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190

19. Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(6):831–41. DOI: 10.1111/dom.12889
20. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
21. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S73–85. DOI: 10.2337/dc18-S008
22. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(1):7–81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106

Поступила 24.07.18 (Received 24.07.18)