СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Шляхто Е. В.¹, Шестакова М. В.² от имени рабочей группы.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):58–64
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-58-64

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, эмпаглифлозин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Председатели рабочей группы: Шляхто Е. В., Шестакова М. В.

Рабочая группа: Арутюнов Г. П., Бабенко А. Ю., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Галстян Г. Р., Гринева Е. Н., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Мартынов А. И., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Сухарева О. Ю., Терещенко С. Н., Халимов Ю. Ш.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия.

Шляхто Е. В.* ORCID: 0000-0003-2929-0980, Шестакова М. В. ORCID: 0000-0003-3893-9972, Арутюнов Г. П. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Бабенко А. Ю. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Барбараш О. Л. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бойцов С. А. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Галстян Г. Р. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Гринева Е. Н. ORCID: 0000-0003-0042-7680, Драпкина О. М. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Дупляков Д. В. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Карпов Ю. А. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Козиолова Н. А. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Конради А. О. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. ORCID: нет, Мартынов А. И. ORCID: нет, Недогода С. В. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Недошивин А. О. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ратова Л. Г. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Сухарева О. Ю. ORCID: 0000-0002-3443-7206, Терещенко С. Н. ORCID: нет, Халимов Ю. Ш. ORCID: 0000-0002-7755-7275.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Рукопись получена 20.08.2018
Рецензия получена 23.08.2018
Принята к публикации 30.08.2018

CARDIOVASCULAR DEATH RISK REDUCTION IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH CONFIRMED CARDIOVASCULAR DISEASES

Shlyakhto E. V.¹, Shestakova M. V.² on behalf of the workgroup.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):58–64
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-58-64

Key words: cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, glucose lowering therapy, empagliflozin.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Chairs of the Workgroup: Shlyakhto E. V., Shestakova M. V.

Workgroup: Arutyunov G. P., Babenko A. Yu., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Galstyan G. R., Grineva E. N., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Karpov Yu. A.,

Kozioleva N. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Martynov A. I., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Sukhareva O. Yu., Tereshchenko S. N., Khali-mov Yu. Sh.

¹Almazov National Research Medical Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²National Medical Research Endocrinology Centre of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Shestakova M. V. ORCID: 0000-0003-3893-9972.

Истинная распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2) у взрослого населения Российской Федерации в два раза превышает зарегистрированную и составляет 5,4% по данным эпидемиологического исследования NATION, проведенного ФГБУ Эндокринологический научный центр за период 2013–2015 гг [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, 10-летний риск развития СД 2 в российской популяции по критериям FINDRISC составил 5,3% (4,4% у мужчин и 5,7% у женщин) [2]. При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с СД 2 — наиболее частая причина летальных исходов и ранней инвалидизации [3]. Подавляющее число пациентов с СД 2 (до 75–80%) умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4, 5]. Например, ожидаемая

продолжительность жизни 60-летнего мужчины с СД 2 в отсутствие ССЗ на 12 лет меньше, чем у его сверстника, не страдающего сахарным диабетом, главным образом за счет увеличения риска сердечно-сосудистой смерти на 58% [6]. Поэтому для эффективного лечения пациентов и снижения риска ССО у пациентов с ССЗ и СД 2 необходим мультидисциплинарный подход и подбор лечения такому пациенту должна осуществлять команда, состоящая из кардиолога, эндокринолога и терапевта. Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в 2013 г объединили усилия в работе над “Рекомендациями по диабету, пре-диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям” [7]. Совместная работа по ESC и EASD по созданию

таких рекомендаций необходима из-за тесной взаимосвязи между ССЗ и СД 2, т.к. часто эти заболевания развиваются параллельно и приводят к существенному увеличению риска ССО и смерти от них. Более половины связанной с СД 2 смертности и большая доля заболеваемости и инвалидизации опосредованы ССЗ, поэтому пациентам требуется совместная работа врачей кардиологов и эндокринологов.

За последние годы у пациентов с ССЗ и СД 2 улучшился контроль гликемии, артериального давления (АД) и показателей липидного профиля, что привело к значительному сокращению ССО и микрососудистых осложнений, повысило продолжительность жизни населения. Однако более 50% пациентов с СД 2 в настоящее время еще не достигают целевых уровней гликемии, что требует пересмотра тактики врача в поликлинике при лечении таких пациентов. Для улучшения качества лечения и достижения необходимых пациенту результатов лечения надо обеспечить возможность своевременного принятия решения о начале лечения пациента с ССЗ и СД 2, и рекомендуемых для снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) противодиабетических препаратов не только эндокринологом, но также кардиологом и/или терапевтом.

Лечение пациентов с ССЗ и СД 2 ставит перед врачом основные цели, неразрывно связанные между собой — достижение адекватного контроля гликемии, липидов крови, артериального давления и снижение риска ССО. Возможности хорошего контроля гликемии, особенно при использовании “старых” препаратов, у пациентов с СД 2 ограничены ухудша-

ющейся функцией β -клеток с постепенным снижением гликемического контроля, что часто приводит к осложнениям [8-12]. Даже раннее начало инсулинотерапии в таких случаях не позволяет достичь снижения риска ССО [13] и связано с большой частотой таких нежелательных побочных эффектов, как риск гипогликемии, увеличение массы тела [10, 11, 14], которые провоцируют рост числа острых сердечно-сосудистых событий. Наибольшее внимание врачей привлекают сахароснижающие препараты, реализующие концепцию многоцелевой монотерапии, которые позволяют адекватно контролировать уровень гликемии при минимальном риске развития гипогликемий и обладают внегликемическими эффектами в виде дополнительного снижения массы тела, АД и улучшения показателей липидного спектра. Приоритетными показателями при выборе сахароснижающих препаратов для лечения пациентов с ССЗ и СД 2 с учетом максимального снижения риска ССО являются эффективность и безопасность для пациента (как краткосрочной, так и отдаленной) и способность снижать риск ССО. В настоящее время только в нескольких больших рандомизированных клинических исследованиях удалось показать снижение риска ССО на фоне сахароснижающей терапии (табл. 1).

С этой точки зрения представляются перспективными ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа (ИНГЛТ-2, в англоязычной литературе SGLT2i) или глифлозины, которые, кроме умеренного снижения уровня глюкозы, обладают натрий- и диуретическими свойствами, снижают уровень АД (дополнительно к ингибиторам ангиотензин-превращающего

Таблица 1

Снижение риска ССО в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД 2 вне зависимости от имеющихся ССЗ

Группа ССР	РКИ	Дизайн	Результат
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	EXAMINE	Алоглиптин против плацебо n=5,400	Нейтральный (2013)
	TECOS	Ситаглиптин против плацебо n=14,671	Нейтральный (2015)
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида — 1	ELIXA	Ликсисенатид против плацебо n=6,068	Нейтральный (2015)
	LEADER	Лираглутид против плацебо n=9,340	Положительный (2016)
	SUSTAIN 6	Семаглутид против плацебо n=3,297	Положительный (2016)
	EXSCEL	Эксенатид-лонг против плацебо n=14,752	Нейтральный (2017)
Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (глифлозины)	EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин против плацебо n=7,300	Положительный (2015)
	CANVAS	Канаглифлозин против плацебо n=4,300	Положительный (2017)
	DECLARE	Дапаглифлозин против плацебо n=17,000	Результаты ожидаются (2019)

фермента или блокаторам рецепторов к ангиотензину 2), уменьшают массу тела и снижают риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе и у пациентов с СД 2 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Препараты класса ИНГЛТ-2 доказали свою способность хорошо контролировать уровень глюкозы, практически не вызывать гипогликемий и снижать риск ССО [15, 16]. Они легки и удобны в применении для пациента, т.к. выпускаются в виде таблеток и принимаются один раз в день в любое время дня независимо от приема пищи, что значительно повышает приверженность пациентов лечению.

Поскольку механизм действия одинаков для всех препаратов класса ИНГЛТ-2, их эффекты формально можно рассматривать в целом как “класс-эффект”. К класс-эффекту можно отнести способность глифлозинов снижать HbA_{1c} , а также умеренно снижать массу тела и АД. Однако оценить наличие или отсутствие класс-эффекта в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности в настоящее время не представляется возможным, и тут мы можем руководствоваться исключительно данными закончившихся рандомизированных исследований. Исследования, оценивающие влияние дапаглифлозина на ССР еще не завершены, имеется только мета-анализ уже проведенных ранее исследований, который не может выступать в качестве полноценного доказательства. Для доказательства полноценного класс-эффекта по снижению ССР у пациентов с ССЗ и СД 2 нам необходимо дождаться результатов исследования DECLARE (с дапаглифлозином) и результатов субанализа этих трех больших рандомизированных исследований у подгруппы пациентов с высоким риском ССО. Поэтому сейчас мы можем сравнить влияние на ССР только двух препаратов этого класса, эмпаглифлозина и канаглифлозина. Оба исследования (EMPA-REG OUTCOME и CANVAS) были достаточно длительными, имели большой размер выборки, примерно одинаковый этнический состав (большинство пациентов европейцы), похожий дизайн (эмпаглифлозин, канаглифлозин или плацебо назначались в дополнение к стандартной сахароснижающей и любой другой терапии) и исходные характеристики включенных пациентов. В оба исследования включали пациентов с очень высоким ССР [15, 16]. Однако, практически все пациенты (99,5%) в исследовании EMPA-REG имели предшествующие сердечно-сосудистое событие по сравнению с CANVAS, где 34% пациентов не имели ССО, что повышало исходный ССР у пациентов, лечившихся эмпаглифлозином [15, 16]. В итоге канаглифлозин уменьшал риск комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75-0,97), практи-

чески идентично эмпаглифлозину (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74-0,99, $p=0,04$). Однако при оценке каждого из компонентов комбинированной первичной конечной точки было выявлено превосходство эмпаглифлозина в снижении сердечно-сосудистой смертности (на 38%). В то время как канаглифлозин продемонстрировал существенно более скромные результаты (на 13%). Этот факт не мог не повлиять на общую смертность, которую эмпаглифлозин снижал на 32%. При этом большинство пациентов в обоих исследованиях (EMPA-REG OUTCOME и CANVAS) получали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (80% и 79%), статины (77% и 76,6%), аспирин (85% и 75,1%) и другие препараты, снижающие риск ССО и смерти от них еще до начала применения глифлозинов [17, 18]. Поэтому различия во влиянии эмпаглифлозина и канаглифлозина в этих исследованиях скорее всего связаны с разницей в критериях включения пациентов, и, соответственно, разной выборкой пациентов [15, 16]. Нельзя не отметить, что часть эффектов канаглифлозина по сравнению с плацебо в снижении риска ССО обусловлена большим снижением HbA_{1c} в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо (на 0,58%). Гликемический эквивалент, определяемый как разница в HbA_{1c} , достигнутом между лекарственным препаратом и плацебо, не должен превышать 0,3% в конце исследования, что является доказательством отсутствия влияния снижения глюкозотоксичности на ССР [19]. Различия по уровню HbA_{1c} между эмпаглифлозином и плацебо составили 0,28%, что говорит о самостоятельном положительном эффекте эмпаглифлозина на ССР, независимом от уровня глюкозы крови. Вторым существенным отличием было время начала расхождения кривых комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки между глифлозином и плацебо. У эмпаглифлозина это время составило 3 месяца, в то время как канаглифлозин начал демонстрировать преимущество перед плацебо только через 1 год. Это также можно объяснить различиями в выборке пациентов: в исследовании EMPA-REG 100% включенных пациентов имели ССЗ, а в исследовании CANVAS только 66%, поэтому и суммарный эффект по снижению риска ССО на фоне лечения канаглифлозином наступал позже. В исследовании DECLARE с дапаглифлозином пациенты с высоким ССР составляют только 40,6%, поэтому можно ожидать еще более скромный эффект дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы, но это не означает отсутствия класс-эффекта на снижение ССР. Для решения вопроса о наличии или отсутствии класс-эффекта необходим субанализ основных исследований с препаратами группы ИНГЛТ-2, сравнение влияния на СС исходы в подгруппах пациентов, имеющих высокий риск ССЗ.

Для эмпаглифлозина в исследовании EMPA-REG OUTCOME также установлены статистически значи-

Для пациентов с СД2 и ССЗ[†], особенно с ИБС[†],
которые находятся на терапии **МЕТФОРМИНОМ**²

СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

38%

Относительное
снижение риска
сердечно-
сосудистой смерти
в дополнение
к стандартной
терапии^{3,§,¶}

[†]Сердечно-сосудистые заболевания включают ИБС, заболевания периферических артерий, ИМ или инсульт в анамнезе.

[§]OR=0,62 (95% ДИ: 0,49-0,77) p<0,001

[¶]Выполнялся оптимальный стандарт лечения пациентов согласно локальным руководствам, а именно проводилась терапевтическая коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию и артериальную гипертензию) и фоновая сахароснижающая терапия.

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС[®], ЛП-002735. **2.** American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. **3.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС[®].

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** **Очень частые.** Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дисурия. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

мые преимущества в плане снижения риска для ключевых вторичных конечных точек — общей смертности на 32% (95% ДИ 0,57-0,82; $p < 0,001$), госпитализации по поводу СН на 35% (95% ДИ 0,50-0,85; $p < 0,001$) и комбинированной почечной конечной точки на 46% (95% ДИ 0,31-0,85; $p < 0,001$) [15]. Канаглифлозин в программе CANVAS не продемонстрировал таких преимуществ по сравнению с плацебо [16].

Частота развития нежелательных явлений была в целом сопоставима на фоне лечения обоими препаратами. Однако лечение канаглифлозином в любой дозе привело к почти двукратному повышению риска ампутации нижних конечностей (ОР 1,97, 95% ДИ 1,41-2,75, $p < 0,001$) [15], в отличие от эмпаглифлозина, где частота ампутаций была сопоставима с плацебо [16]. Риск ампутации нижних конечностей на фоне лечения канаглифлозином был выше, несмотря на то, что многие пациенты группы плацебо получали лечение инсулином, которое само по себе является фактором риска для ампутаций. Это может быть обусловлено большей гемоконцентрацией в результате большего осмотического диуреза на фоне терапии канаглифлозином, чем эмпаглифлозином (ОР 1,44 против 0,99, соответственно) [15, 16]. Терапия канаглифлозином также увеличила частоту переломов (преимущественно верхних конечностей и ребер) при незначительных травмах на 23% (ОР 1,23, 95% ДИ 0,99-1,52) [15]. В то время как частота переломов на фоне лечения эмпаглифлозином и плацебо не различалась (3,8% против 3,9%) [20]. Таким образом, безопасность лечения эмпаглифлозином выше, чем канаглифлозином. С учетом данных завершившихся исследований отсутствуют убедительные доказательства класс-эффекта в отношении положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ССЗ и СД 2 препаратов ИНГЛТ-2. Эмпаглифлозин улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ССЗ и СД 2, в то время как интенсификация сахароснижающей терапии до достижения целевого HbA_{1c} с использованием любого другого препарата не снижает риск развития ХСН, и не оказывает столь значимого влияния на риск сердечно-сосудистой смерти. Только эмпаглифлозин следует рассмотреть для назначения пациентам с СД 2 для предотвращения или замедления развития ХСН и продления жизни (IIa, B).

В 2017г были опубликованы данные исследования CVD-REAL по результатам лечения препаратами группы ИНГЛТ-2 пациентов с СД 2 в реальной клинической практике. В этом наблюдательном ретроспективном исследовании проводился анализ госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у анонимных пациентов из Дании, Германии, Норвегии, Швеции, Великобритании и США (анализ электронных историй болезни). В исследование включили 309 056 пациентов с СД 2, половина из которых

принимала ИНГЛТ-2 (дапаглифлозин 42%, канаглифлозин 53%, эмпаглифлозин 5%), а половина — любые другие сахароснижающие препараты, включая инсулин. У большинства включенных пациентов (87%) не имелось в анамнезе ССЗ, и несмотря на это было показано, что лечение ИНГЛТ-2 снижает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 39% ($p < 0,001$) и общую смертность на 51% ($p < 0,001$) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, частоту событий комбинированной конечной точки госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти от любых причин снизила на 46% ($p < 0,001$) [21]. Таким образом, в исследовании CVD-REAL показана существенно большая эффективность в снижении риска ССО, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME даже у пациентов, не имевших высокого ССР. Несмотря на столь впечатляющие результаты исследования CVD-REAL, произошла переоценка эффективности препаратов с точки зрения усиления реального эффекта (в основном дапаглифлозина и канаглифлозина, т.к. их принимало подавляющее большинство пациентов), особенно в отношении способности снижения сердечно-сосудистой и общей смертности. Дизайн этого исследования был спланирован таким образом, что не учитывались предыдущее лечение сахарного диабета, которое несомненно влияло на последующее лечение и его результаты; образ жизни пациентов; врачи, которые назначали препараты класса ИНГЛТ-2 (они могли быть приверженцами использования наиболее новых препаратов); существенные различия смертности в разных странах. Смертность в исследовании CVD-REAL варьировалась от 3,1 на 1000 человек/год в США до 18,7 на 1000 человек/год в Дании, что никак не было оценено авторами исследования. Однако, такие различия в смертности могут отражать наличие неполной информации о пациентах в базе данных США, составляющей 50% всей когорты пациентов, что неизбежно привело к получению лучших результатов, чем они могли быть в реальности. При этом снижение риска смерти от всех причин на 50% в этом исследовании не согласуется с данными, полученными в недавних крупных рандомизированных исследованиях с эмпаглифлозином (снижение риска смерти на 32%) и канаглифлозином (на 13%). Поэтому исследование CVD-REAL не смогло дать ответа на вопрос, можно ли рассматривать снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне приема эмпаглифлозина на все препараты этого класса.

Появление препаратов ИНГЛТ-2 чрезвычайно важно как для эндокринологов, так и для кардиологов и терапевтов. В качестве первой линии сахароснижающей терапии эмпаглифлозин следует рассматривать у пациентов с СД 2 и подтвержденными

ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, артериальная гипертензия, перенесенный инсульт, заболевания периферических артерий). Эти пациенты будут иметь максимальную пользу от лечения эмпаглифлозином как за счет безопасного и эффективного снижения уровня гликемии, так и от внегликемических эффектов препарата. Если пациент с высоким ССР уже получает сахароснижающую терапию, то с учетом результатов исследования EMPA-REG Outcome необходимо рассмотреть вопрос приоритетного включения эмпаглифлозина в состав комбинированной сахароснижающей терапии.

Среди пациентов с ССЗ и СД 2 особо выделяются больные с нарушением функции почек, которые встречаются часто. Большинство сахароснижающих препаратов не имеют внегликемических эффектов и их нефропротективное действие — следствие уменьшения гликемии. Эмпаглифлозин в исследованиях III фазы продемонстрировал потенциально значимые для нефропротекции эффекты: уменьшение гликемии, снижение АД, снижение массы тела, что привело к уменьшению альбуминурии и протеинурии, и предотвращало переход из нормоальбуминурии в альбуминурию и из альбуминурии в протеинурию [22-24]. В последующем в исследовании EMPA-REG Outcome эмпаглифлозин доказал способность тормозить развитие хронической болезни почек у пациентов с ССЗ и СД 2. Первичными почечными конечными точками этого исследования являлись: появление макроальбуминурии; удвоение концентрации креатинина сыворотки крови при одновременном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле MDRD) до 45 мл/мин/1,73 м² и менее; начало заместительной почечной терапии (ЗПТ); смерть от поражения почек [25]. Показано уменьшение частоты развития макроальбуминурии на 39% (p<0,001), снижение риска удвоения уровня креатинина на 44% (p<0,001), снижение вероятности начала ЗПТ на 55% (p=0,04). Лечение эмпаглифлозином снижало риск развития комбинированной “почечной точки” на 46% (p<0,001) [25]. Нефропротективный эффект эмпаглифлозина не зависел от возраста и пола пациентов, а также исходного состояния функции почек [26]. Нефропротективное действие эмпаглифлозина не может являться только вторичным эффектом по отношению к уменьшению уровня гликемии. Несомненно, положительные внегликемические эффекты в виде снижения АД и массы тела, а также внутрисочечные эффекты (улучшение внутрисочечной гемодинамики, увеличение натрийуреза, ингибирование синтеза воспалительных медиаторов и фиброгенных факторов в почках). Эмпаглифлозин первый и пока единственный сахароснижающий препарат с доказанным выраженным нефропротективным эффектом, не зависящим от его сахароснижающего действия (замедление прогресси-

рования альбуминурии и снижения СКФ). Информация о снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД 2 и подтвержденными ССЗ, включая ХСН, при применении препарата Джардинс® (эмпаглифлозин) была внесена в Национальные эндокринологические клинические рекомендации 2017г “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”, под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова [27]. В этом документе эмпаглифлозин рассматривается как приоритетный препарат выбора при наличии у пациента ССЗ, включая сердечную недостаточность, и при хронической болезни почек (ХБП) С 1-3а (СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м²) [27]. Использование в качестве сахароснижающей терапии ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина может снижать ССР [27].

Лекарственный препарат Джардинс® (эмпаглифлозин), согласно инструкции по применению, показан к назначению пациентам с СД 2:

- в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым невозможно ввиду непереносимости;

- в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля;

- пациентам с СД 2 и высоким ССР* в комбинации со стандартной терапией ССЗ с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;

- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Следует особо отметить, что Джардинс® (эмпаглифлозин) является на настоящий момент единственным препаратом класса ИНГЛТ-2, для которого доказано, что у лиц с подтвержденными ССЗ происходит снижение:

- смертности от ССЗ на 38%,
- общей смертности на 32%,
- количества госпитализаций по поводу ХСН на 35%,
- развития нарушения функции почек на 39%,
- частоты впервые выявленной макроальбуминурии на 38%,
- частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%,

* Высокий ССР определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

— частоты начала заместительной почечной терапии на 55%.

Подобные результаты при применении сахароснижающих препаратов получены впервые и сопоставимы с эффектами применения антиагрегантов, ингибиторов АПФ и статинов.

Настоящий Консенсус необходим для привлечения внимания врачей кардиологов и терапевтов к проблеме лечения пациентов с ССЗ и СД 2. При наличии столь значимых результатов больших рандомизированных исследований необходимо их ускоренное включение в национальные и международные клинические рекомендации для улучшения результатов лечения пациентов с ССЗ и СД 2 для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Использование экспертных советов для обновления рекомендаций позволит всем нам быстрее применять наиболее эффективные препараты для лечения тех или иных групп пациентов в реальной клинической практике

Литература

1. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;115:90-5.
2. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Deev AD, et al. Diabetes risk and associations with demographic and behavioral factors in Russian population: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(9):13-20. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):13-20. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.
4. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-7.
5. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol*. 1993;3:493-9.
6. Rao Kondapally Seshasai S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
7. Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;3:7-61. (In Russ.) Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *EASD/ESC. Российский кардиологический журнал* 2014;3:7-61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al., for the American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustments of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
9. Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28:187-218. doi: 10.1210/er.2006-0038.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65 (published correction appears in *Lancet* 1998;352:1558).
11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al., for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43 (published correction appears in *N Engl J Med* 2007; 29: 356). doi: 10.1056/NEJMoa066224.
12. Davis TM, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001;24:1167-74.
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al., for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
14. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-86.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
17. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102. doi.org/10.1186/1475-2840-13-102.
18. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2017;19(3):387-93. doi:10.1111/dom.12829.
19. Hirshberg B, Katz A. Insights from cardiovascular outcome trials with novel anti-diabetic agents: what have we learned? An industry perspective. *Curr Diabetes Rep*. 2015;15:87. doi:10.1007/s11892-015-0663-9.
20. European Medicines Agency (2014) Summary of the risk management plan (RMP) for Jardiance (empagliflozin). <http://www.emea.europa.eu/pressroom/media/attachements/Humans/Humans/Summary-EN.pdf>. Accessed 26 Jun 2017.
21. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study. *Circulation*. 2017;136:249-59.
22. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3396-404. doi:10.2337/dc12-2673.
23. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/s2213-8587(13)70208-0.
24. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70. doi:10.1007/s00125-016-4008-2.
25. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
26. D'Emden M, Bergenstal R, Lutomirsky MM, Wanner C. Effect of Empagliflozin On Nephropathy in Subgroups by Age: Results From Empa-Reg Outcome. *Nephrology*. 2016;21:59.
27. Dedov II, Shestakova MV, Majorova AYU. Clinical guidelines. Algorithms of special medical assistance for diabetes patients. Eds. Sakharov Diabet. 2017;20(15):1-112. (In Russ.) Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Сахарный диабет 2017; 20(15):1-112.