

ЭМПАГЛИФЛОЗИН: ОТ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ ДО СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. НОВЫЕ ДАННЫЕ

EMPAGLIFLOZIN: FROM CONTROLLING GLYCEMIA TO REDUCING CARDIOVASCULAR DEATH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. NEW DATA

B. Turmuhambetova

Summary. the article presents the results of the use of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The effect of this drug on the effectiveness of glycemic control, blood pressure (BP), blood lipid spectrum, body weight was analyzed, and compliance was assessed. Own experience of using empagliflozin as part of combined hypoglycemic therapy indicates that the drug is easy to use, helps to achieve sufficient glycemic control (significant reduction in glycated hemoglobin by an average of 0.98%), reduces body weight in the presence of obesity or overweight (decrease in body mass index by an average of 1.78 kg/m²), has a positive effect on blood PRESSURE, does not significantly affect the correction of dyslipidemia in the presence of transient adverse reactions in individual women in the form of cystitis and vulvovaginitis, do not require discontinuation of treatment. The use of empagliflozin in the complex hypoglycemic therapy of patients with type 2 diabetes is advisable to achieve compensation [3].

Keywords: type 2 diabetes mellitus, empagliflozin, research, cardiovascular insufficiency, efficacy, safety, clinical practice.

Турмухамбетова Балслу Турмурадовна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Оренбургский Государственный Медицинский Университет»
Минздрава РФ
tr2009@rambler.ru

Аннотация. В статье приведены результаты применения эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Проанализировано влияние данного препарата на эффективность гликемического контроля, уровень артериального давления (АД), липидный спектр крови, массу тела, оценен комплаенс. Собственный опыт использования эмпаглифлозина в составе комбинированной сахароснижающей терапии указывает на то, что препарат удобен в применении, помогает достичь достаточного гликемического контроля (достоверное снижение гликированного гемоглобина в среднем на 0,98%), снижает массу тела при наличии ожирения или избыточной массы (снижение индекса массы тела в среднем на 1,78 кг/м²), положительно влияет на АД, не оказывает существенного влияния на коррекцию дислипидемии при наличии транзиторных побочных реакций у отдельных женщин в виде цистита и вульвовагинита, не требующих отмены лечения. Применение эмпаглифлозина в комплексной сахароснижающей терапии пациентов с СД 2-го типа целесообразно для достижения компенсации [3].

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, эмпаглифлозин, исследования, сердечно-сосудистая недостаточность, эффективность, безопасность, клиническая практика.

Введение

Эмпаглифлозин — обратимый, высокоактивный, селективный и конкурентный ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа. Селективность эмпаглифлозина в 5000 раз превышает селективность натрийзависимого переносчика глюкозы 1 типа, ответственного за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

Кроме того, было установлено, что эмпаглифлозин обладает высокой селективностью в отношении других переносчиков глюкозы, ответственных за гомеостаз глюкозы в различных тканях. Натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа является основным белком-переносчиком, ответственным за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровоток.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем умень-

шения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками. В ходе клинических исследований было установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выведение глюкозы почками увеличивалось сразу же после применения первой дозы эмпаглифлозина; этот эффект продолжался на протяжении 24 часов.

Увеличение выведения глюкозы почками сохранялось до конца 4-недельного периода лечения, составляя при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в сутки, в среднем, около 78 г в сутки. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличение выведения глюкозы почками приводило к немедленному снижению концентрации глюкозы в плазме крови. Эмпаглифлозин

(в дозе 10 мг и 25 мг) уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натощак, так и после еды [8]. Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Было отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функциональной активности бета-клеток.

Кроме того, дополнительное выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и снижением массы тела. Глюкозурия, наблюдающаяся во время применения Эмпаглифлозина, сопровождается небольшим увеличением диуреза, который может способствовать умеренному снижению артериального давления (АД) [5]. В клинических исследованиях, где применялся эмпаглифлозин в виде монотерапии и комбинированной терапии было доказано статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижение АД и массы тела.

Исследования

Эмпаглифлозин снижал риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) на 44% по сравнению с часто назначаемой терапией ингибиторами дипептидилпептидазы. Влияние эмпаглифлозина на снижение риска госпитализаций по поводу СН не зависело от наличия сердечнососудистого заболевания исходно. Эти данные убедительно подтверждают данные исследования EMPA-REG OUTCOME®, в котором эмпаглифлозин снижал относительный риск госпитализаций по поводу СН на 35% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием.

Ингельхайм (Германия), 07 декабря 2018 г.— результаты оценки эффективности, полученные в рамках исследования в условиях реальной клинической практики EMPRISE (EMPaGliclozina comparative effectiveness and Safety [сравнительная эффективность и безопасность эмпаглифлозина] [14]), демонстрируют, что в условиях повседневной клинической практики в США при применении эмпаглифлозина отмечается снижение относительного риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 44% по сравнению с терапией ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Компания «Берингер Ингельхайм» сообщает, что результаты исследования EMPRISE, которые включали более 35 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа за период наблюдения с августа 2014 г. по сентябрь 2016 г., были представлены в рамках научного конгресса

Американской кардиологической ассоциации 2018 (American Heart Association®, АНА) в Чикаго [12].

«Учитывая, что ежегодно в США происходит более одного миллиона госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью, важно понять, подтверждается ли снижение относительного риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, полученное в рамках исследования EMPA-REG OUTCOME®, в повседневной клинической практике,— сказала Элизабетта Патерно, врач, д-р санитарии и общественной гигиены отделения фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики, и профессор кафедры медицины Гарвардской медицинской школы, а также соисследователь данного исследования — первые результаты исследования EMPRISE показывают, что применение эмпаглифлозина связано со снижением частоты случаев госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и эффект стабилен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа независимо от наличия сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе» [11].

Полные результаты исследования EMPRISE, проведенного в условиях реальной клинической практики, покажут клиническую картину применения эмпаглифлозина в условиях повседневной клинической практики за период с 2014 г. до 2019 г., включая сравнительную эффективность, безопасность, использование ресурсов здравоохранения и конечную стоимость терапии по сравнению с часто назначаемыми ингибиторами ДПП-4. Первые результаты исследования EMPRISE (которое по завершении поможет оценить результаты первых пяти лет использования эмпаглифлозина в США в период до 2019 г.) представляют собой данные, собранные в период с августа 2014 г. до сентября 2016 г.

Результаты по эффективности будут обновляться по мере получения новых данных. Данные по безопасности исследования EMPRISE пока не доступны и будут представлены в будущем. Исследование EMPRISE было инициировано и проводится под руководством научных партнеров из отдела фармакоэпидемиологии Brigham and Women's Hospital и Гарвардской медицинской школы. Это исследование является результатом научного сотрудничества Brigham and Women's Hospital и компании «Берингер Ингельхайм».

«Анализ результатов исследования EMPRISE, проводившегося в условиях реальной клинической практики, имеет решающее значение в сфере современного здравоохранения для понимания того, как клинические исследования, соответствующие “золотому стандарту” (например, исследование EMPA-REG OUTCOME®), могут снизить бремя сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в реальной клинической практике,— сказал

Вахид Джамал [Waheed Jamal], врач, вице-президент и руководитель кардиометаболического направления компании «Берингер Ингельхайм». — Первые результаты исследования EMPRISE свидетельствуют о том, что (по сравнению с ингибиторами ДПП-4) эмпаглифлозин оказывает защитное действие на сердце у пациентов с сахарным диабетом 2 типа независимо от наличия сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе» [10].

Ожидается, что по завершении исследования EMPRISE будут проанализированы данные о состоянии здоровья более 200 000 человек с сахарным диабетом 2 типа, полученные от двух коммерческих поставщиков медицинских услуг в США и из базы данных Medicare. С 2019 г. благодаря дополнительным исследованиям EMPRISE (которые будут включать также Азию и Европу) будет получаться дополнительная информация из разных регионов мира об использовании эмпаглифлозина в условиях повседневной клинической практики.

Исследование EMPRISE было начато в 2016 г. с целью дополнить результаты исследования EMPA-REG OUTCOME данными по сравнительной эффективности, безопасности, использованию ресурсов здравоохранения и затратам в условиях повседневной клинической практики, в сравнении с ингибиторами ДПП-4, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа независимо от сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе. Исследование EMPRISE было инициировано и проходит под руководством научных партнеров из отдела фармакоэпидемиологии Brigham and Women's Hospital и Гарвардской медицинской школы в Бостоне, США [9].

Это исследование является результатом научного сотрудничества Brigham and Women's Hospital и компании «Берингер Ингельхайм». Исследование EMPA-REG OUTCOME[®] (NCT01131676)2 EMPA-REG OUTCOME[®] представляет собой длительное мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, включающее более 7 000 человек с диабетом 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий из 42 стран. Исследование оценивало влияние эмпаглифлозина (10 или 25 мг один раз в день) по сравнению с плацебо в добавление к стандартной терапии. Стандартная терапия включала в себя сахароснижающую терапию и сердечно-сосудистые препараты, в том числе для снижения артериального давления и уровня холестерина [9].

Первичная конечная точка исследования была определена как время до наступления одного из следующих событий: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Общий профиль безопасности эмпаглифлозина соответствовал результатам всех предыдущих исследований.

Сердечная недостаточность — прогрессирующее инвалидизирующее и потенциально смертельное заболевание, возникающее, когда сердце не может перекачивать достаточное для удовлетворения потребности организма в кислороде количество крови. Симптомы сердечной недостаточности включают, среди прочего, одышку, отеки — чаще всего нижних конечностей — и утомляемость. Сердечная недостаточность — распространенное заболевание: у 26 миллионов человек во всем мире имеется хроническая сердечная недостаточность. Существует высокая неудовлетворенная потребность в лечении сердечной недостаточности, поскольку до 45% людей с диагнозом «сердечная недостаточность» умирают в течение одного года [2].

Кроме того, в Соединенных Штатах и Европе сердечная недостаточность — это наиболее распространенная причина госпитализации людей в возрасте от 65 лет. Сердечная недостаточность широко распространена среди людей с сахарным диабетом, но примерно у половины пациентов с сердечной недостаточностью сахарный диабет отсутствует.

Диабетом страдает 426 миллионов человек во всем мире, и ещё у 212 миллионов диагноз не установлен [13]. К 2045 году количество людей с диабетом достигнет 629 миллионов. Диабет 2 типа является наиболее распространённой формой — на него приходится около 90% от всех случаев заболевания. Диабет — это хроническое заболевание, при котором организм не производит достаточного количества инсулина или не способен эффективно использовать выделяемый им инсулин.

Из-за сопутствующих диабету состояний, таких как повышенное содержание сахара, высокое давление и лишний вес быстро развиваются сердечно-сосудистые заболевания, которые являются основным осложнением и причиной смерти пациентов с диабетом [7]. Люди с диабетом имеют четырехкратный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми без диабета. В 2017 году диабет привел к смерти 4 миллионов человек по всему миру, основной причиной которой стали сердечно-сосудистые заболевания. Примерно 50% смертей пациентов с диабетом 2 типа связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями [4].

Диабет сокращает жизнь 60-летнего человека на 6 лет по сравнению с тем, кто не страдает этим заболеванием. Сочетание диабета и сердечной недостаточности или инсульта сокращает жизнь на 12 лет по сравнению с человеком без такого сочетания заболеваний. Американская Диабетическая Ассоциация, Европейская ассоциация по изучению диабета и Канадская диабетическая ассоциация рекомендуют пациентам с диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием

использовать эмпаглифлозин в качестве препарата, доказано снижающего сердечно-сосудистую смертность.

Выводы

Эмпаглифлозин (торговое наименование Джардинс®) — препарат для перорального приема 1 раз в сутки, высокоселективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), первый препарат для пациентов с диабетом 2 типа, включенный в рекомендации по снижению риска сердечно-сосудистой смерти во многих странах [1]. Ингибирование натрий-глюкоз-

ного котранспортера 2 типа (SGLT2) у людей с диабетом 2 типа и ведет к выведению лишнего сахара через мочевыводящие пути. Помимо этого, прием эмпаглифлозина способствует выведению лишней жидкости и соли из организма. Исследование EMPA-REG OUTCOME® показало, что эмпаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистой смерти. В статье мы привели результаты применения эмпаглифлозина у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Проанализировано влияние данного препарата на эффективность гликемического контроля, уровень артериального давления (АД), липидный спектр крови, массу тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paterno E et al. AHA Scientific Sessions 2018; poster Sa1112/1112.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
3. American Heart Association. What is Heart Failure? Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp#.WleEeLSFjBI. Last accessed October 2018.
4. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GYH. Clinical features and complications. *BMJ*. 2000;320(7229):236–39.
5. Ambrosy A. P., et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2014. 1;63(12):1123–33. 6.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015.
8. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A. M., Sugg J., Parikh S. влияние дапаглифлозина на массу тела, общую жировую массу и региональное распределение жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем на метформине. *Джей Клини. Эндокринолог. Metab.* 2012;97:1020–31.
9. Ламберс Heerspink H. J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. дапаглифлозин глюкозорегулирующий препарат с мочегонными свойствами у лиц с сахарным диабетом 2 типа. *Диабет ВТО. Metab.* 2013;15:853–62.
10. Кимура г., Бреннер Б. М. почечная основа солевой чувствительности при артериальной гипертензии. In: Laragh J. H., Brenner B. M., editors. Артериальная гипертензия: патофизиология, диагностика и лечение. New York: Raven Press; 1995. P. 1569–88.
11. McFarlane S. I., Sowers J. M. лечение сахарного диабета и гипертензии. In: Izzo Jr J. L., Black H. R., editors. Гипертония праймер. 3-е изд. Даллас: Совет по исследованию высокого кровяного давления. Американская Ассоциация Сердца; 2003. P. 488–91.
12. Suzuki M., Kimura Y., Tsushima M., Harano Y. Ассоциация инсулинорезистентности с чувствительностью к соли и ночным падением артериального давления. *Гипертония*. 2000;35:864–8.
13. Кимура г., Узу т., Накамура С., Иненага т., Фуджи т. высокая чувствительность к натрию и гломерулярная гипертензия / гиперфилтрация при первичном альдостеронизме. *Гипертенс.* 1996;14:1463–8.
14. Фукуда М., Кимура г. патофизиология антигипертензивной терапии диуретиками. *Гипертензия. Рес.* 2006;29: 645–53.
15. Ламберс Heerspink H. J., de Zeeuw D., Wie L., Leslie B., List J. дапаглифлозин глюкозорегулирующий препарат с мочегонными свойствами у лиц с сахарным диабетом 2 типа. *Диабет ВТО. Metab.* 2013;15:853–62.

© Турмухамбетова Балслу Турмурадовна (tr2009@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»