



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств

А.А. Мосикян¹, В. Чжао¹, Т.Л. Галанкин¹, А.С. Колбин^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Одним из наиболее значимых критериев, необходимых для регистрации новых сахароснижающих препаратов, является их сердечно-сосудистая безопасность, подтвержденная в долгосрочных проспективных плацебо-контролируемых исследованиях. Эмпаглифлозин, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT-2), стал первым сахароснижающим средством, имевшим преимущество перед плацебо по безопасности для сердечно-сосудистой системы (исследование EMPA-REG OUTCOME). Кардиопротективный эффект эмпаглифлозина объясняют не только диуретическим и гипотензивным эффектами, но и положительным влиянием на функцию левого желудочка и энергетический метаболизм миокарда. Лираглутид (исследование LEADER) и семаглутид (исследование SUSTAIN-6), аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), также превосходили плацебо по сердечно-сосудистой безопасности. В данном случае кардиопротективный эффект, предположительно, характерен для всего класса, наблюдается у определенных категорий пациентов и отражает, прежде всего, снижение массы тела, уменьшение реперфузионного повреждения миокарда при остром коронарном синдроме, незначительное снижение АД и повышение натрийуреза, а также улучшение эндотелиальной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на значительные различия механизмов действия ингибиторов SGLT2 и аналогов ГПП-1, в основе их кардиопротективного действия, вероятно, лежат сходные меха-

низмы, роль которых требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова. Эмпаглифлозин, лираглутид, семаглутид, сердечно-сосудистый риск.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 77-82.

О повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом (СД) достоверно известно с 1979 года, когда были опубликованы первые результаты Фрамингемского исследования [1]. Двадцатилетнее наблюдение за фрамингемской когортой продемонстрировало 2-3-кратное увеличение риска наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД по сравнению с таковым в общей популяции. В наибольшей степени увеличивался риск развития перемежающейся хромоты и застойной сердечной недостаточности и в меньшей степени – ишемической болезни сердца. После внесения поправки на кофакторы было показано, что СД нивелирует защитный эффект женского пола в отношении сердечно-сосудистой смертности и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. У пациентов с СД, по сравнению с общей популяцией, в 1,7 раза выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в 1,8 раза выше частота госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и в 1,5 раза выше частота развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [2].

Для оценки влияния проводимого лечения СД на клинические исходы было введено понятие выраженных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий,

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

объединяющих сердечно-сосудистую и общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) и нестабильной стенокардии, а также реваскуляризацию коронарных артерий [3]. В большинстве клинических исследований используется трех- или четырехкомпонентная комбинированная первичная конечная точка, включающая в себя (1) сердечно-сосудистую смерть, (2) нефатальный ИМ, (3) ОНМК и (4) госпитализацию по поводу СН. Комбинированная первичная конечная точка стала обязательной для оценки безопасности всех сахароснижающих лекарственных средств (ЛС) с 2008 года, когда FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами) ввела требование о проверке нулевой гипотезы о том, что новый препарат по крайней мере не увеличивает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо (*non-inferiority*) [4].

В 2015-2016 гг. были опубликованы результаты четырех плацебо-контролируемых клинических исследований 3 фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности ликсисенатида (ELIXA [5]), лираглутида (LEADER [6]), семаглутида (SUSTAIN6 [7]) и эмпаглифлозина (EMPA-REG OUTCOME [8]). В трех из них исследуемые ЛС имели преимущество перед плацебо [6-8]. Во всех вышеперечисленных исследованиях была использована иерархическая методика проверки статистических гипотез [9], когда тестирование начинали с *non-inferiority* нулевой гипотезы, а в случае ее отклонения проверяли нулевую гипотезу о профилактическом эффекте исследуемых ЛС, т.е. снижении риска комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо (*superiority*). При подобном тестировании FDA не требует использования поправки на множественность сравнений [10]. После выполнения *non-inferiority* и *superiority* тестов для комбинированной первичной конечной точки (3 или 4 компонента) обычно проводили анализ *post hoc* ряда ее отдельных компонентов.

Исследование EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин/плацебо)

Основные результаты. Первым сахароснижающим ЛС, показавшим преимущество по выживаемости пациентов по сравнению с плацебо, был эмпаглифлозин – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2). В исследовании принимали участие пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Медиана длительности лечения составила 2,6 года, а наблюдения – 3,1 года [8]. В конечный анализ было включено 2333 пациента, получавших плацебо, и 4687 пациентов, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии. Эмпаглифлозин снизил частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальные ИМ и ОНМК) на 14% по сравнению с плацебо ($p=0,04$) [8]. Различия между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38%

($p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% ($p=0,002$), которое отмечалось уже в первый год лечения [8]. В то же время частота нефатальных ИМ ($p=0,22$) и ОНМК ($p=0,16$) не отличалась между группами [8].

За все время наблюдения средний уровень гликированного гемоглобина под действием эмпаглифлозина снижался не более чем на 0,60% [8]. Кроме того, лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому снижению систолического АД в среднем на 3 мм рт. ст., массы тела на 1 кг, окружности талии на 1 см и увеличению концентрации липопротеидов высокой плотности на 0,05 ммоль/л [8]. Наличие столь малых различий характерно для исследований с очень большой выборкой, а клиническое их значение следует признать сомнительным. Следует отметить, что пациенты в обеих группах принимали антигипертензивные ЛС, в связи с чем эффект эмпаглифлозина на АД мог быть заниженным (см. далее).

Обсуждение результатов EMPA-REG OUTCOME. Результаты EMPA-REG OUTCOME не были ожидаемыми, поэтому большой интерес вызывает изучение механизмов профилактического действия эмпаглифлозина [11]. Влияние эмпаглифлозина на общеизвестные сердечно-сосудистые факторы риска либо отсутствовало (концентрация липопротеидов низкой плотности), либо было незначительным (систолическое АД, масса тела, окружность талии, концентрация липопротеидов высокой плотности), либо недостаточным для объяснения степени снижения риска комбинированной первичной конечной точки (гликированный гемоглобин) [12]. Следует отметить, что помимо сахароснижающих ЛС значительная часть пациентов принимали антигипертензивные ЛС (47,4% в группе плацебо и 40,6% в группе эмпаглифлозина), в том числе диуретики (22,7% и 16,2%, соответственно) [8]. Более высокая частота их применения в группе плацебо, вероятно, отражает изменения в тактике ведения пациентов в группе эмпаглифлозина, который оказывает диуретическое и, как следствие, гипотензивное действие. Таким образом, кардиопротективное действие эмпаглифлозина не может быть объяснено исключительно снижением АД и повышением диуреза [13].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME зафиксировано статистически незначимое увеличение частоты фатальных и нефатальных ОНМК в 1,18 раз ($p=0,26$) [8], что вызывает некоторую тревогу у врачебного сообщества. Увеличение риска ОНМК на фоне снижения систолического АД кажется противоречивым, так как оно коррелирует со снижением частоты инсульта [14]. Однако не следует забывать, что систолическое АД при лечении эмпаглифлозином снизилось в среднем всего на 3 мм рт. ст., что, вероятно, не могло оказать какого-либо влияния на риск ОНМК. Некоторые авторы связывают возможное повышение риска развития ОНМК с гемоконцентрирующим эффектом эмпаглифлозина (снижение объема циркулирующей плазмы, повышение гематокрита) [11].

В мета-анализах прием диуретиков ассоциировался со снижением сердечно-сосудистой смертности на 20% и со статистически значимым снижением частоты ОНМК [15,16]. В настоящем исследовании частота ОНМК не снизилась, а степень снижения сердечно-сосудистой смертности превосходила 20%, что свидетельствует в пользу наличия других механизмов действия эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему, кроме диуретического [13].

Потенциальные механизмы кардиопротективного действия эмпаглифлозина

В настоящее время выделяют три механизма, которые могут объяснить быстрое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении эмпаглифлозином по сравнению с плацебо при отсутствии различий в частоте нефатальных ИМ и ОНМК [11]. Во-первых, увеличение диуреза способствует уменьшению объема циркулирующей плазмы (что отражает повышение гематокрита при приеме ЛС) и, следовательно, снижению преднагрузки на левый желудочек. Во-вторых, снижение общего периферического сосудистого сопротивления ведет к снижению АД за счет уменьшения посленагрузки на левый желудочек. И, наконец, предполагается улучшение метаболизма миокарда, однако прямое действие эмпаглифлозина на мышцу сердца подвергается сомнению, поскольку в миокарде находятся преимущественно SGLT1, а не SGLT2 переносчики [11].

Действительно, ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) индуцируют натрийурез, усиливают осмотический диурез [17] и способствуют снижению как систолического, так и диастолического АД [8]. Диуретический и гипотензивный эффекты ингибиторов SGLT2 считаются одними из наиболее значимых [18] и, предположительно, вносят большой вклад в снижение риска сердечно-сосудистых исходов в первые недели лечения, когда различия систолического АД между пациентами, принимающими эмпаглифлозин и плацебо, максимальны [19]. Немаловажным является механизм увеличения диуреза при приеме ингибиторов SGLT2. Эти препараты блокируют повышенную у пациентов с СД 2 типа реабсорбцию натрия и глюкозы в почечных канальцах, тем самым повышая доставку ионов натрия к *macula densa* дистального извитого канальца нефрона [20]. В результате снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, происходит расширение приносящей и сужение выносящей артериол и нормализуется давление в клубочке. Комбинация вышеописанных эффектов может объяснять как снижение сердечно-сосудистого риска, так и ренопротективный эффект ЛС [20]. Остается неясным, свойственен ли данный эффект всему классу ингибиторов SGLT2, учитывая их неодинаковую тропность к SGLT1 и SGLT2 [21].

Другим потенциальным механизмом кардиопротективного действия ингибиторов SGLT2 является улучшение

метаболизма миокарда. Известно, что у здоровых людей введение инсулина в физиологических концентрациях стимулирует захват глюкозы кардиомиоцитами и способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в крови. При этом потребление β -гидроксibuтирата миокардом снижается до нуля [22]. У пациентов с сахарным диабетом нарушена инсулинзависимая утилизация глюкозы [23], а энергия в большей степени извлекается за счет окисления свободных жирных кислот [24]. Последнее по сравнению с окислением глюкозы требует на 8% больше кислорода для продукции того же количества АТФ [25]. Прием эмпаглифлозина ведет к увеличению гематокрита посредством не только снижения объема циркулирующей плазмы, но и стимуляции эритропоэза при усилении почечного кровотока [13]. В результате увеличения количества эритроцитов происходит повышение доставки кислорода к тканям, в том числе к миокарду [13], который перестает быть “двигателем без топлива” в условиях повышенной утилизации свободных жирных кислот [26].

Кроме того, было показано, что повышение концентрации ионов кальция и натрия в цитоплазме и снижение концентрации ионов кальция в митохондриях является одним из основных механизмов развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [27]. Эмпаглифлозин прямо ингибирует Na^+/H^+ -обменник в изолированных кардиомиоцитах кроликов и крыс. Это приводит к снижению цитоплазматической концентрации ионов натрия и кальция, а также к увеличению митохондриальной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах [27]. Таким образом, препарат оказывает действие на патогенез сердечной недостаточности. Данный эффект представляется особенно значимым в связи с отсутствием изменений частоты ИМ и ОНМК при лечении эмпаглифлозином, которое указывает на меньшую роль контроля гликемии, массы тела и АД [27].

Менее вероятными, но все же возможными объяснениями эффектов эмпаглифлозина признают незначительное подавление симпатно-адреналовой системы, уменьшение длительности миокардиальной ишемии, патологической гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, снижение частоты аритмий, а также более высокую частоту применения ЛС, ухудшающих сердечно-сосудистый прогноз, в группе плацебо [11]. По мнению исследовательской группы EMPA-REG OUTCOME ингибиторы SGLT2 могут также модулировать жесткость артериальной стенки, альбуминурию и окислительный стресс [28], однако информации о влиянии на них ингибиторов SGLT2 в настоящий момент недостаточно.

Исследования ELIXA (ликсисенатид/плацебо), LEADER (лираглутид/плацебо) и SUSTAIN-6 (семаглутид/плацебо)

Ликсисенатид (агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1), лираглутид (аналог человеческого ГПП-1) и семаглутид (аналог человеческого

ТАБЛИЦА 1. Основные результаты исследований ELIXA, LEADER и SUSTAIN-6

Параметры	ELIXA (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ОНМК, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии)			LEADER (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ОНМК)			LEADER (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ОНМК)		
	Отн. рисков	95% ДИ	p	Отн. рисков	95% ДИ	p	Отн. рисков	95% ДИ	p
Частота сердечно-сосудистых исходов (NI/S)	1,02	0,89-1,17	<0,001	0,87	0,78-0,97	<0,001	0,74	0,58-0,95	<0,001
Сердечно-сосудистая смертность	0,98	0,78-1,22	0,85	0,78	0,66-0,93	0,007	0,98	0,65-1,48	0,92
Нефатальный ИМ	1,03	0,87-1,22	0,71	0,88	0,75-1,03	0,11	0,74	0,51-1,08	0,12
Нефатальное ОНМК	1,12	0,79-1,58	0,54	0,89	0,72-1,11	0,30	0,61	0,38-0,99	0,04
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	1,11	0,47-2,62	0,81	0,98	0,76-1,26	0,87	0,82	0,47-1,44	0,49
Госпитализация по поводу СН	0,97	0,85-1,10	0,63	0,87	0,73-1,05	0,14	1,11	0,77-1,61	0,57

Примечание: *NI = Non-inferiority (исследуемый ЛС не хуже); S = Superiority (превосходство исследуемого ЛС). ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровоснабжения; ДИ – доверительный интервал; СН – сердечная недостаточность

ГПП-1) оказывали сопоставимое действие на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД (табл. 1). Пациенты во всех трех исследованиях были сопоставимы по исходным характеристикам. Средняя длительность наблюдения составила 25 месяцев для ликсисенатида, 24 месяца для семаглутида и 46 месяцев для лираглутида.

У пациентов, принимавших ликсисенатид, по сравнению с плацебо, не было достоверных различий ни в частоте комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и ОНМК, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), ни в общей смертности, ни в частоте госпитализаций по поводу СН [5].

В то же время лираглутид превосходил плацебо по влиянию на частоту комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и ОНМК) и сердечно-сосудистую смертность. В то же время частота нефатальных ИМ и ОНМК и частота госпитализаций по поводу СН не отличались между группами лираглутида и плацебо [6]. Указанные преимущества были достигнуты на фоне адекватного медикаментозного лечения и меньшей потребности в диуретиках, а также в сахароснижающих и гиполипидемических ЛС в группе лираглутида. Более значительное снижение риска сердечно-сосудистых исходов при приеме лираглутида было отмечено у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [6]. Абсолютная разница сердечно-сосудистой смертности составила 1,3% (4,7% и 6,0% в группах лираглутида и плацебо, соответственно), а частоты комбинированной первичной конечной точки – 1,9% (13,0% и 14,9%, соответственно).

У пациентов, принимавших семаглутид, также было зафиксировано снижение частоты комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и ОНМК) по сравнению с группой плацебо, преимущественно за счет снижения частоты нефатальных ИМ и ОНМК при отсутствии различий сердечно-сосудистой смертности [7]. Результаты анализ подгрупп не представлены, однако авторы

исследования обращают внимание на более выраженный кардиопротективный эффект семаглутида у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, а также предупреждают о невозможности экстраполяции результатов на более длительный период лечения [7]. Разница частоты комбинированной первичной конечной точки составила 2,3% (6,6% и 8,9% в группах семаглутида и плацебо, соответственно), а частоты ОНМК – 1,1% (1,6% и 2,7%, соответственно) [7].

Результаты LEADER и SUSTAIN-6 поднимают вопрос о возможном “эффekte класса” аналогов человеческого ГПП-1. В настоящее время данный вопрос остается открытым, однако существует несколько теорий, объясняющих кардиопротективное действие аналогов человеческого ГПП-1.

Потенциальные механизмы кардиопротективного действия аналогов ГПП-1

ГПП-1 – инкретин, вырабатываемый L-клетками слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. Гиперадренергическое состояние, развивающееся при сердечной недостаточности, приводит к повышению циркуляции свободных жирных кислот (СЖК) и, как следствие, к “переключению” метаболизма миокарда на их утилизацию [29]. Поскольку для производства одинакового количества АТФ для окисления СЖК требуется на 10-15% кислорода больше, чем для окисления глюкозы, в результате повышения их циркуляции происходит снижение выработки АТФ и нарастает инсулинорезистентность [30]. ГПП-1 усиливает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на поступление глюкозы и триглицеридов с пищей и повышает захват глюкозы миокардом посредством транслокации транспортеров глюкозы 1 и 4 типов (GLUT1 и GLUT4, соответственно) на мембраны сарколеммы [30]. Эти данные не являются однозначными: было показано нарушение начальной фазы клиренса глюкозы через мембрану кардиомиоцитов при введении эксенатида добровольцам с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца. Нарушение суммарного захвата глюкозы миокардом при этом зафиксировано не было [31]. В то же время введение эксенатида способствовало

повышению коронарного кровотока [31].

У мышей, у которых отсутствует ген рецептора ГПП-1, с возрастом развивается гипертрофия левого желудочка и, как следствие, нарушение его сократимости и диастолической функции [32]. Метаболит ГПП-1 (ГПП-1 [9-36]) повышает сократительную способность изолированного крысиного сердца в период реперфузии [33], а прием лираглутида у мышей как с нормогликемией, так и с СД уменьшал площадь ИМ и снижал смертность в течение 28 дней (20 и 77 % в группах лираглутида и плацебо, соответственно, $p=0,0001$) [34]. У пациентов с ИМ введение эксенатида перед коронарной ангиопластикой снижало выраженность реперфузионного повреждения миокарда [35].

Кроме того, ГПП-1 улучшал эндотелиальную функцию у пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца [36], способствовал вазодилатации как напрямую через активацию рецепторов ГПП-1 [37], так и опосредованно через стимуляцию секреции инсулина [36], а также снижал активность симпатической нервной системы [38]. Длительная инфузия ГПП-1 повышала фракцию выброса левого желудочка [39,40], переносимость физических нагрузок и качество жизни у пациентов как с СД, так и без диабета [41]. Ограничением данных исследований является небольшое количество пациентов.

Инфузии ГПП-1 способствовали повышению диуреза и натрийуреза как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью [42]. У пациентов с ожирением ГПП-1 вызывал снижение секреции протонов почками и снижение клубочковой гиперфилтрации и, возможно, оказывал ренопротективное действие [42].

Помимо этого, предполагается, что кардиопротективный эффект в значительной мере опосредуется широко известными эффектами инкретинов, такими как снижение массы тела и АД [43]. Однако следует иметь в виду, что несмотря на достоверность снижения АД при назначении аналогов ГПП-1, в среднем оно составляло всего 5,0 и 2,8 мм рт. ст. для ЛС короткого и длительного действия, соответственно [44].

Заключение

Результаты EMPA-REG OUTCOME оказались неожиданными для медицинского сообщества, поэтому в настоящее время невозможно судить о том, является ли выявленный в данном исследовании кардиопротективный эффект эмпаглифлозина характерным для всего класса ингибиторов SGLT2. При мета-анализе 70 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались ингибиторы SGLT2, не выявлено статистически значимого снижения смертности по сравнению с плацебо при применении дапаглифлозина, канаглифлозина или эмпаглифлозина (без учета EMPA-REG OUTCOME) [45]. После включения EMPA-REG OUTCOME в мета-анализ (79% всех случаев смерти, включенных в анализ), снижение общей смертности достигло статистической значимости и составило 33%

($p<0,001$) [45]. При мета-анализе подгрупп (с учетом EMPA-REG OUTCOME) статистически значимое снижение общей смертности было отмечено у пациентов с концентрацией $HbA_{1c} >10\%$ (на 32%, $p<0,001$), индексом массы тела более 45 кг/м^2 (на 32%, $p<0,001$) и моложе 80 лет (на 33%, $p<0,001$). У пациентов с концентрацией $HbA_{1c} <10\%$, индексом массы тела менее 45 кг/м^2 , а также у пациентов старше 80 лет общая смертность не снизилась [45]. Требуется дополнительное изучение потенциального кардиопротективного эффекта у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском [46]. Для всего класса ингибиторов SGLT2 также было показано снижение сердечно-сосудистой смертности на 57% ($p<0,001$) и частоты развития ИМ на 23 % ($p=0,01$) при отсутствии различий частоты ОНМК ($p=0,50$) [45], однако размер эффекта в EMPA-REG OUTCOME значительно превышал таковой в других исследованиях. Ожидаемые в 2017 году результаты CANVAS (канаглифлозин/плацебо) и в 2019 году результаты DECLARE TIMI (дапаглифлозин/плацебо), CREDENCE (канаглифлозин/плацебо) и NCT01986881 (эртуглифлозин/плацебо) позволят лучше понять эффект эмпаглифлозина.

Результаты LEADER и SUSTAIN-6, напротив, были достаточно ожидаемы в связи с хорошим пониманием физиологических механизмов влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. В 2018 году ожидаются результаты REWIND (дулаглутид/плацебо), однако в целом данный класс ЛС уже к настоящему времени считается как минимум безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых исходов [46]. Тем не менее, несмотря на значимый кардиопротективный эффект лираглутида в исследовании LEADER во всей популяции данного рандомизированного клинического исследования не было выявлено сердечно-сосудистых преимуществ при применении лираглутида у пациентов без нарушения почечной функции и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [46].

У агонистов и аналогов ГПП и ингибиторов SGLT2 предполагается несколько общих механизмов, лежащих в основе улучшения сердечно-сосудистых исходов, а именно усиление натрийуреза и осмотического диуреза, незначительное снижение АД, снижение массы тела и положительное влияние на энергетический метаболизм миокарда. Требуются дальнейшие исследования для установления степени вклада выше перечисленных механизмов в кардио- и ренопротективной эффектах.

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
2. American Diabetes Association. Diabetes Statistics. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/> (дана доцрына 08.02.2017).
3. Fonseca VA. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2011;108(3 Suppl):52B-8B.
4. Rotz ME, Ganetsky VS, Sen S, et al. Implications of incretin-based therapy on cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2015;69(5):531-49.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44.
8. 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.
9. Brannath W, Bauer P, Maurer W, et al. Sequential tests for noninferiority and superiority. *Biometrics* 2003;59(1):106–14.
 10. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA, Silver Spring, MD, 2010.
 11. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59(7):1333–9.
 12. Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabet Complications* 2013;27:280–6.
 13. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39(7):1108–14.
 14. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015;313:603–15.
 15. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534–44.
 16. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033–40.
 17. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glyemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513–9.
 18. McMurray J. EMPA-REG - the "diuretic hypothesis". *J Diabet Complications* 2016;30:3–4.
 19. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabet Complications* 2016;30:1–2.
 20. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–97.
 21. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:463–86.
 22. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308–15.
 23. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2016;65(5):1190–5.
 24. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:217–38.
 25. Lopaschuk GD, Usher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:207–58.
 26. Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140–51.
 27. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60(3):568–73.
 28. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90–100.
 29. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007;116:434–48.
 30. Tamargo J, López-Sendón J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(7):536–55.
 31. Gejl M, Søndergaard HM, Stecher C, et al. Exenatide alters myocardial glucose transport and uptake depending on insulin resistance and increases myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):E1165–9.
 32. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003;144:2242–52.
 33. Sonne DP, Engstrom T, Treinman M. Protective effects of GLP-1 analogs exendin-4 and GLP-1 (9–36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept* 2008;146:243–9.
 34. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009;58:975–83.
 35. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(12):1491–9.
 36. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209–15.
 37. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefel J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008;117(18):2340–50.
 38. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, et al. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:209–22.
 39. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109(8):962–5.
 40. Thrainsdottir I, Malmberg K, Olsson A, et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1(1):40–3.
 41. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–99.
 42. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3055–61.
 43. Tate M, Chong A, Robinson E, et al. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. *Br J Pharmacol* 2015;172(3):721–36.
 44. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):216–27.
 45. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017;54(1):19–36.
 46. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: A critical comparison of cardiovascular outcome trials of anti-diabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017 [Epub ahead of print].

Analysis of EMPA-REG OUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6 trials: probable cardiovascular risk reduction mechanisms of novel antihyperglycemic drugs

A. Mosikian, W. Zhao, T. Galankin, A. Kolbin

Cardiovascular safety of a novel antihyperglycemic drug as compared to placebo is one of the key criteria required for its approval. Empagliflozin, an inhibitor of the sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2), is the first but not the only antihyperglycemic drug that was superior to placebo in terms of cardiovascular safety (EMPA-REG OUTCOME trial). To date, cardioprotective effect of empagliflozin is supposed to be due both to its diuretic and antihypertensive action and beneficial impact on left ventricular function and myocardial energy metabolism. Liraglutide (LEADER trial) and semaglutide (SUSTAIN-6 trial), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, have also shown superiority to placebo in terms of cardiovascular safety. Their cardioprotective effect is supposed to be specific to all GLP-1 agonists and is explained mostly by weight loss, a reduction of reperfusion injury in acute coronary syndrome, a slight decrease of blood pressure and increase of natriuresis, and endothelial function improvement. Overall, the probable mechanisms of cardiovascular risk reduction by SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists are similar, despite the difference in pharmacodynamics.

Key words. *Empagliflozin, liraglutide, semaglutide, cardiovascular risk.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 77-82.