

Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: В ПОИСКАХ ИДЕАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ

В.В. САЛУХОВ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Информация об авторе:

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Гипергликемия является основным фактором риска развития микрососудистых осложнений у пациентов с СД2. Однако основной причиной их смерти остаются сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт. Хотя все современные сахароснижающие препараты высокоэффективны в отношении коррекции гипергликемии, исследования последних 10 лет показали, что некоторые из них дополнительно обладают способностью снижать кардиоваскулярный риск у больных СД2. Так, эмпагlifлозин, пиоглитазон, лираглутид, семаглутид и канаглифлозин в исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности характеризовались статистически достоверным положительным влиянием на частоту развития макрососудистых осложнений у больных СД2. Однако в настоящее время только в двух клинических исследованиях: EMPA-REG OUTCOME и LEADER – было продемонстрировано убедительное снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД2, принимавших эмпагlifлозин и лираглутид соответственно.

В обзоре будут проанализированы выдающиеся результаты этих исследований и особенности действия данных препаратов, которые, возможно, при совместном применении будут иметь аддитивные эффекты в отношении снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающие препараты, инсулинорезистентность, кардиоваскулярный риск, кардиопротекция, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Салухов В.В. Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации. *Медицинский совет*. 2019; 4: 44-51. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-44-51>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies for modern diabetology:

IN SEARCH OF IDEAL COMBINATION

Vladimir V. SALUKHOV

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

Author credentials:

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education), Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: vlasaluk@yandex.ru

ABSTRACT

Hyperglycemia is one of the main risk factors for the development of microvascular complications in patients with T2D. However, the main reason of their deaths remain diseases such as myocardial infarction, chronic heart failure, stroke. Although all of the current glucose-lowering drugs are very effective for the correction of hyperglycemia, studies of the last decade proofs that some of them can additionally decrease cardiovascular risk on patients with T2D. So, the influence of empagliflozin, pioglitazone, liraglutide, semaglutide and canagliflozin was characterized as statistically significant positive to the frequency of development of macrovascular complications in patients with T2D. However, nowadays a convincing reduction in cardiovascular mortality in patients with T2D, who took empagliflozin and liraglutide was demonstrated only in two clinical studies – EMPA-REG OUTCOME and LEADER.

In the following review there are going to be analyzed the significant results of these studies and the peculiarities of the action of these drugs, which, possibly with joint application, have additive effects in reducing cardiovascular risk in patients with T2D.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic drugs, insulin resistance, cardiovascular risk, cardioprotection, cardiovascular outcomes

For citing: Salukhov V.V. The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME And LEADER studies for modern diabetology: in search of ideal combination. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 44-51. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-44-51>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенными причинами смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) являются сердечно-сосудистые заболевания. При этом установлено, что кардиоваскулярный риск у больных СД2 более чем в два раза превосходит среднепопуляционные значения [1]. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что даже интенсивный контроль наиболее очевидного метаболического дефекта – гипергликемии незначительно и очень отсроченно влияет на развитие макрососудистых событий. Действительно, результаты длительных масштабных исследований UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT (включая их продленные этапы) продемонстрировали, что контроль гликемии, вероятнее всего, приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в случае продолжительного – от 10 лет и устойчивого поддержания $HbA_{1c} < 8\%$ у больных СД2, начиная с его дебюта, не имеющих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эпизодов гипогликемий. Напротив, интенсивный гликемический контроль у пациентов с длительным анамнезом СД2 и ССЗ, принимающих противодиабетические средства, вызывающие гипогликемии и увеличение веса, не только не показал большей эффективности в предотвращении ССО, но даже увеличивал, как в исследовании ACCORD, кардиоваскулярный риск [2].

Данный аспект обусловлен, по-видимому, наличием у больных СД2, помимо гипергликемии, таких многочисленных метаболических дефектов, как абдоминальное (висцеральное) ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, являющихся независимыми факторами риска ССО. В основе развития СД2 и перечисленных состояний лежит инсулинорезистентность (ИР) – метаболический феномен, возникающий на фоне абдоминального ожирения задолго до гипергликемии, который по результатам многих исследований ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий независимо от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена [3–5]. Очевидно, именно поэтому препараты, обладающие только хорошим сахароснижающим действием и не влияющие на метаболические нарушения, ассоциируемые с синдромом ИР, не продемонстрировали значительных преимуществ в отношении сердечно-сосудистых исходов. Напротив, эмпаглифлозин и лираглутид в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) EMPA-REG OUTCOME и LEADER на фоне скромного снижения HbA_{1c} (в среднем на 0,3 и 0,4% соответственно) привели к уменьшению частоты как макрососудистых осложнений, так и сердечно-сосудистой смертности у больных СД2, что, по-видимому, обусловлено широким спектром негликемических эффектов данных препаратов [6, 7].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сердечно-сосудистые исходы и основные механизмы, которые их определили

Международное многоцентровое исследование EMPA-REG OUTCOM, закончившееся в 2015 г., было посвящено

оценке влияния перорального приема 10 и 25 мг препарата эмпаглифлозин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском, получающих стандартную терапию. Эмпаглифлозин представляет собой обратимый, высокоактивный, селективный и конкурентный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Белок SGLT2 находится в проксимальном канальце и отвечает за одновременный и однонаправленный перенос катиона натрия (Na^+) и молекулы глюкозы из первичной мочи в системный кровоток в соотношении 1:1. С помощью SGLT2 реабсорбируется около 90% профильтрованного количества глюкозы, а ингибирование этого котранспортера приводит к усилению натрийуреза и экскреции до 80 г глюкозы [8]. С учетом инсулиннезависимого сахароснижающего действия ингибиторы SGLT2 не вызывают гипогликемии, а, кроме того, обладают умеренным положительным влиянием на артериальное давление (АД), вес, демонстрируют урикозурический эффект и повышают осмотический диурез. Важно отметить, что глюкозурия, вызываемая эмпаглифлозином, первоначально приводит к компенсаторному усилению эндогенной продукции глюкозы через подавление секреции инсулина и усиление выброса глюкагона, но в последующем энергетический обмен частично переходит на окислительную утилизацию липидов, улучшение секреции инсулина, снижение инсулинорезистентности. Именно этим объясняется наблюдаемое на фоне лечения iSGLT2 снижение массы тела, причем главным образом за счет висцерального жира [9].

В исследовании, в котором изучались больные СД2 с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, оценивалась сравнительная эффективность двух дозировок эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к стандартной терапии. Основные характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

Исследование продолжалось до достижения 691 случая первичной комбинированной конечной точки (которая включала в себя смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт). Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а медиана продолжительности наблюдения – 3,1 года. В результате исследования у больных на фоне приема эмпаглифлозина в обеих дозах было продемонстрировано 14%-ное снижение относительного риска (ОР) развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нелетальных инфарктов миокарда и нелетальных мозговых инсультов), 38%-ное снижение относительного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо, 32%-ное снижение ОР общей смертности, а также 35%-ное уменьшение количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (*табл. 2*) [6].

Последующий анализ показал, что снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на фоне приема эмпаглифлозина наблюдалось как у пациентов, уже имевших данное заболевание, так и у пациентов без

● **Таблица 1.** Основные исходные характеристики и терапия пациентов, включенных в исследования EMPA-REG OUTCOME и LEADER
 ● **Table 1.** Basic baseline characteristics and therapy of patients included in the EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies

	EMPA-REG OUTCOME n = 7020		LEADER n = 9430	
	Эмпаглифлозин n = 4687	Плацебо n = 2333	Лираглутид n = 4668	Плацебо n = 4672
Возраст, лет	63,1 ± 8,6	63,2 ± 8,8	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Мужской пол, %	71,2	72,0	64,5	64,0
ИМТ, кг/м ²	30,6 ± 5,3	30,7 ± 5,3	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
HbA1c, %	8,1 ± 0,9	8,1 ± 0,8	8,7 ± 1,6	8,2 ± 1,5
Подтвержденные ССЗ, %	99,4	98,9	82,1	80,6
Сердечная недостаточность, %	9,9	10,5	17,9	17,8
Метформин, %	73,8	74,3	75,8	77,1
Инсулин, %	48,0	48,6	43,7	45,6
Артериальное давление, мм рт. ст.	135/77	136/77	136/77	136/77
Блокаторы РААС, %	81,0	80,1	83,7	82,1
ЛПНП, ммоль/л	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9
Статины, %	77,4	76,0	72,9	71,4
Аспирин, %	82,7	82,6	63,8	62,1
СКФ < 60, %	26,0	25,9	23,9	22,3
Альбинурия, %	39,5	39,8	36,4	37,6

хронической сердечной недостаточности [10]. Это обстоятельство наводит на мысль, что прием эмпаглифлозина может не только замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности, но и предупреждать ее развитие. Важно отметить, что в отличие от ранее известных вмешательств, корректирующих дислипидемию и артериальную гипертензию и показавших снижение макрососудистых осложнений в отдаленном периоде, расхождение между кривыми основных сердечно-сосу-

дистых исходов в группах эмпаглифлозина и плацебо происходило очень рано, становясь статистически значимым уже со 2–3 мес., сохраняясь в течение всего периода наблюдения (3,1 лет).

Представленное в 2016 г. международное многоцентровое исследование LEADER посвящено изучению влияния рекомбинантного аналога глюкагоноподобного пептида 1 человека (аГПП-1) – лираглутида – на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболева-

● **Таблица 2.** Основные сердечно-сосудистые исходы в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER
 ● **Table 2.** Main cardiovascular outcomes in EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies

	EMPA-REG OUTCOME			LEADER		
	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,1 лет (NNT)*	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,8 лет (NNT)
Первичная комбинированная конечная точка	0,86 (0,74–0,99)	<0,001	63	0,87 (0,78–0,97)	<0,001	53
Вторичные точки						
Сердечно-сосудистая смертность	0,62 (0,49–0,77)	<0,001	45	0,78 (0,66–0,93)	0,007	72
Общая смертность	0,68 (0,57–0,82)	<0,001	39	0,85 (0,74–0,97)	0,02	77
Нелетальный инфаркт миокарда	0,87 (0,7–1,09)	0,22	-	0,88 (0,75–1,03)	0,11	-
Нелетальный инсульт	1,24 (0,92–1,67)	0,16	-	0,89 (0,72–1,11)	0,3	-
Госпитализации по поводу СН	0,65 (0,5–0,85)	<0,002	71	0,87 (0,73–1,05)	0,14	-

* ЧБНЛ (NNT) – число больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение обозначенного количества лет, чтобы предотвратить один указанный неблагоприятный исход (рассчитан для статистически значимых результатов).

ний и других клинически значимых исходов в отдаленные сроки наблюдения. Подобно эндогенному ГПП-1 человека, лираглутид, имеющий с ним 97%-ную гомологичность, стимулирует высвобождение инсулина β -клетками только при гипергликемии, а также ингибирует секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Рецепторы к ГПП-1 экспрессированы не только в поджелудочной железе и многих других органах, но и в кардиомиоцитах, эндотелии сосудов, а также в гладкомышечных клетках коронарного русла. По-видимому, это объясняет кардиотропные эффекты лираглутида [11], в эксперименте на животных моделях продемонстрировавшего положительное влияние на ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшение его сократимости, особенно в условиях ишемизированного миокарда, а также уменьшение зоны инфаркта миокарда [12]. Здесь же важно подчеркнуть, что ГПП-1 усиливает инсулинозависимую утилизацию глюкозы в периферических тканях, снижая, таким образом, инсулинорезистентность, неразрывно связанную с кардиоваскулярным риском [11]. Помимо этого, рецепторы к ГПП-1 имеются в ядрах гипоталамуса человека, отвечающих за формирование аппетита и регуляцию энергетического обмена [13]. Важно отметить и то, что рецепторы к ГПП-1 представлены в проксимальных канальцах почек и их клубочках, что, возможно, является объяснением способности агПП-1 подавлять провоспалительные и фибротические процессы в почке, стимулировать натрийурез и уменьшать альбуминурию при СД2 [14, 15].

С учетом глюкозозависимой стимуляции продукции инсулина агПП-1 демонстрируют выраженный сахароснижающий эффект без гипогликемий, а кроме того, характеризуются умеренным положительным влиянием на АД, вес (не только снижая аппетит, но и замедляя опорожнение желудка и тонкой кишки), улучшают липидный профиль, а также, возможно, повышают осмотический диурез.

Исследование по изучению сердечно-сосудистой безопасности лираглутида было выполнено на пациентах очень высокого кардиоваскулярного риска, которым препарат в дозе 1,8 мг назначался в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии (табл. 1). Исследование было остановлено после достижения 694 случаев первичной комбинированной конечной точки (которая, как и в исследовании EMPA-REG OUTCOME, включала в себя смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт) [7]. Медиана продолжительности наблюдения составила 3,8 лет. Главными результатами влияния лираглутида на сердечно-сосудистые исходы в исследовании LEADER стали: снижение на 13% риска развития первичной комбинированной конечной точки, на 22% – риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, на 15% – общей смертности по сравнению с плацебо (табл. 2).

Таким образом, эмпаглифлозин и лираглутид впервые в диабетологии продемонстрировали убедительное влияние на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД2 и ССЗ.

Существует много предположений о возможных механизмах, лежащих в основе тех беспрецедентных результатов, которые были получены в ходе исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER. На фоне приема эмпаглифлозина необычайно раннее (через 2–3 мес.) расхождение кривых сердечно-сосудистых событий и смертности, очевидно, исключает наличие какой бы то ни было связи эффективности препарата с его влиянием на атеросклеротический процесс. Быстрое улучшение течения ХСН в экспертном сообществе объясняют преимущественно гемодинамическими эффектами (уменьшение пред- и постнагрузки на фоне снижения АД и ОЦК), а замедление прогрессирования нефропатии относят на счет снижения гиперfiltrации [16], связанного с увеличением натрийуреза с последующим уменьшением внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии. В частности, известно, что кардиомиоциты используют β -оксibuтират в качестве источника энергии [17], а значит, усиление окисления липидов при приеме иSGLT2, сопровождающееся повышением уровня кетоновых тел, может улучшать энергетический баланс миокарда и повышать выживаемость. Данная гипотеза рассматривается некоторыми экспертами и в отношении механизмов нефропротекции, поскольку существуют клинические наблюдения, ее подтверждающие [18].

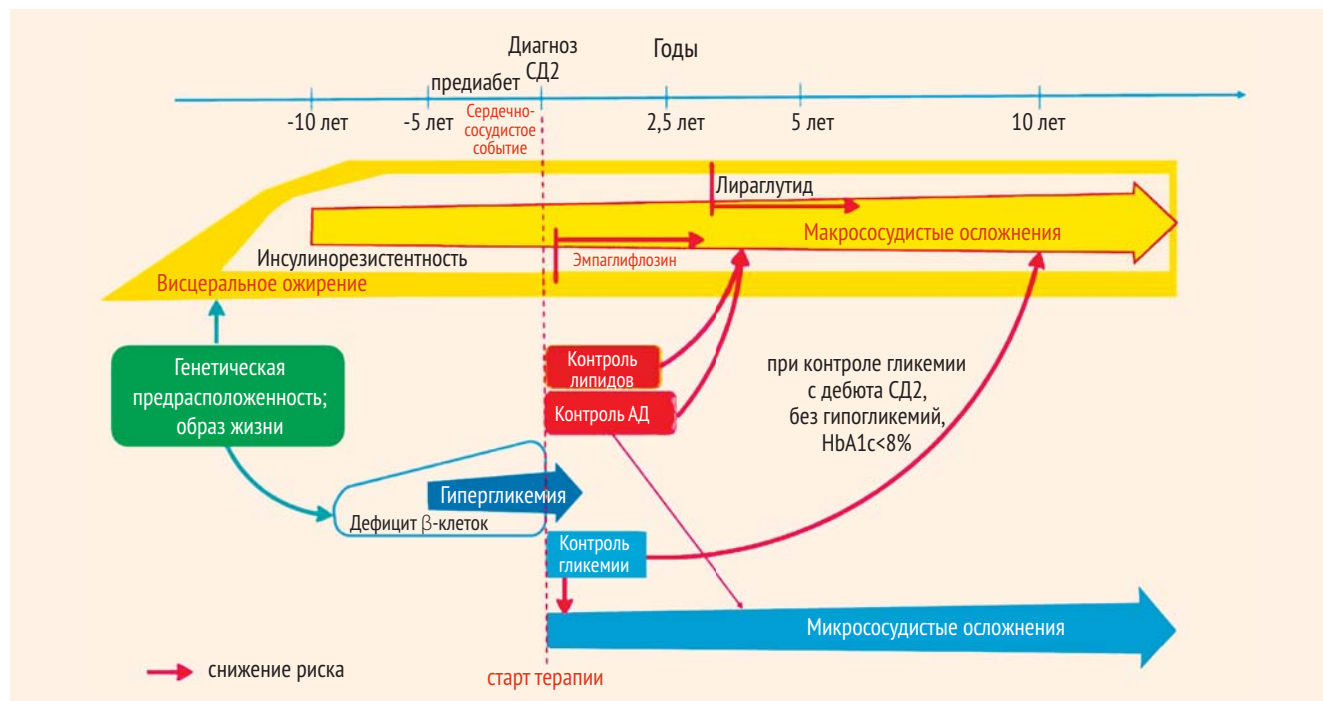
Подобно результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, механизмы, предопределившие кардио- и нефропротективные эффекты лираглутида в исследовании LEADER, неизвестны и в настоящее время носят предположительный характер. Однако при сравнении результатов этих исследований следует отметить несколько существенных отличий. Во-первых, влияние лираглутида на сердечно-сосудистые исходы было менее выраженным (табл. 2). Во-вторых, в исследовании LEADER уменьшение сердечно-сосудистой и общей смертности, а также значимое снижение макрососудистых осложнений происходило заметно позже, чем в случае с эмпаглифлозином. В-третьих, отсроченное снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки, частоты реваскуляризации коронарной артерии в группе лираглутида, а также его свойство улучшать показатели липидного профиля наводят на мысль об умеренном антиатеросклеротическом действии лираглутида [19].

Таким образом, срок развития гемодинамических протективных эффектов эмпаглифлозина в отношении макрососудистых осложнений заметно опережает медленно разворачивающиеся метаболические эффекты лираглутида во влиянии на атерогенез, снижение веса, АД и т. д., что позволяет предположить при одновременном старте терапии этими препаратами своего рода их «эстафетное» положительное влияние на кардиоваскулярный риск (рис. 1).

Наблюдавшиеся в обоих исследованиях позитивные изменения факторов кардиоваскулярного риска: снижение АД, массы тела, гликемии, а в случае с эмпаглифлозином – мочевой кислоты – были относительно скромными и, по мнению исследователей, не могут в полной мере объяснить достигнутое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

● **Рисунок 1.** Сроки развития статистически значимых эффектов по снижению макро- и микрососудистых осложнений СД2 в гипотетической ситуации одновременного старта терапии для контроля факторов риска и применения эмпаглифлозина и лираглутида (на основании результатов исследования UKPDS, STENO-2, ACCORD, EMPA-REG OUTCOME, LEADER)

● **Figure 1.** Terms of development of statistically significant effects on the reduction of macro- and microvascular complications of diabetes mellitus in a hypothetical situation of simultaneous start of therapy to control risk factors and the use of empagliflozin and liraglutide (based on the results of the study UKPDS, STENO-2, ACCORD, EMPA-REG OUTCOME, LEADER)



Говоря о механизмах влияния эмпаглифлозина и лираглутида на снижение риска ССО, следует вспомнить, что общим свойством для этих препаратов является, как указано выше, их способность опосредованно улучшать чувствительность к инсулину. Действительно, инсулинорезистентность является патофизиологической основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД2, что во многих фундаментальных работах получило свое подтверждение [20, 21]. Из этого можно сделать вывод, что препараты, снижающие инсулинорезистентность, по-видимому, корректируют те метаболические нарушения, которые с ней ассоциированы.

Нельзя исключать и то, что наряду с коррекцией факторов риска эмпаглифлозин и лираглутид обладают прямым кардио- и, возможно, ангиопротективным эффектами, причем явно связанными с особенностями этих препаратов, поскольку в настоящее время только эмпаглифлозин и лираглутид статистически значимо снижают сердечно-сосудистую смертность у больных СД2.

Почечные исходы и основные обсуждаемые механизмы

В исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER оценивалось влияние применения эмпаглифлозина и лираглутида на почечные события [6, 7, 22]. Результаты исследований оценивались по комбинированной почечной точке – возникновению нефропатии или ее ухудшению (определялась по суррогатным маркерам почечных событий: развитию или прогрессированию макроальбину-

рии, удвоению уровня креатинина в сыворотке, сопровождаемому снижением СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м², началу заместительной почечной терапии или смерти от почечного заболевания) [7, 23].

Как следует из таблицы 3, пациенты, принимавшие эмпаглифлозин или лираглутид, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, с большим преимуществом эмпаглифлозина, что позволяет уверенно отнести его к препаратам с нефропротективным действием. Вместе с тем и лираглутид обладает положительным влиянием на снижение риска почечных событий. Примечательно, что в исследовании лираглутид вызывал очень раннее и краткосрочное первоначальное увеличение СКФ, которое, вероятно, опосредуется эффектами оксида азота, что требует дополнительных исследований.

Механизмы нефропротективного действия эмпаглифлозина и лираглутида активно обсуждаются. Предположительно, у больных СД2 в условиях гипергликемии увеличивается реабсорбция Na⁺ вследствие согласованной работы натрий-глюкозного котранспортера по одновременному переносу и глюкозы, и Na⁺. Это приводит к уменьшению доставки Na⁺ в дистальный каналец к macula densa (плотное пятно), которое является сенсором состава жидкости и скорости потока (рис. 2).

Снижение концентрации NaCl в macula densa ошибочно расценивается юкстагломерулярным аппаратом как уменьшение объема циркулирующей крови, что кор-

● **Таблица 3.** Основные почечные исходы в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER

● **Table 3.** Major renal outcomes in EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies

	EMPA-REG OUTCOME			LEADER		
	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,1 лет (NNT)	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,8 лет (NNT)
Комбинированная почечная точка (возникновение нефропатии или ее ухудшение)	0,61 (0,53–0,70)	<0,0001	16	0,78 (0,67–0,92)	= 0,003	67

ректируется расширением приносящей артериолы и повышением тонуса выносящей [24]. Это приводит к повышению внутриклубочкового давления и увеличению скорости клубочковой фильтрации, что при длительной адаптации в последующем формирует внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию.

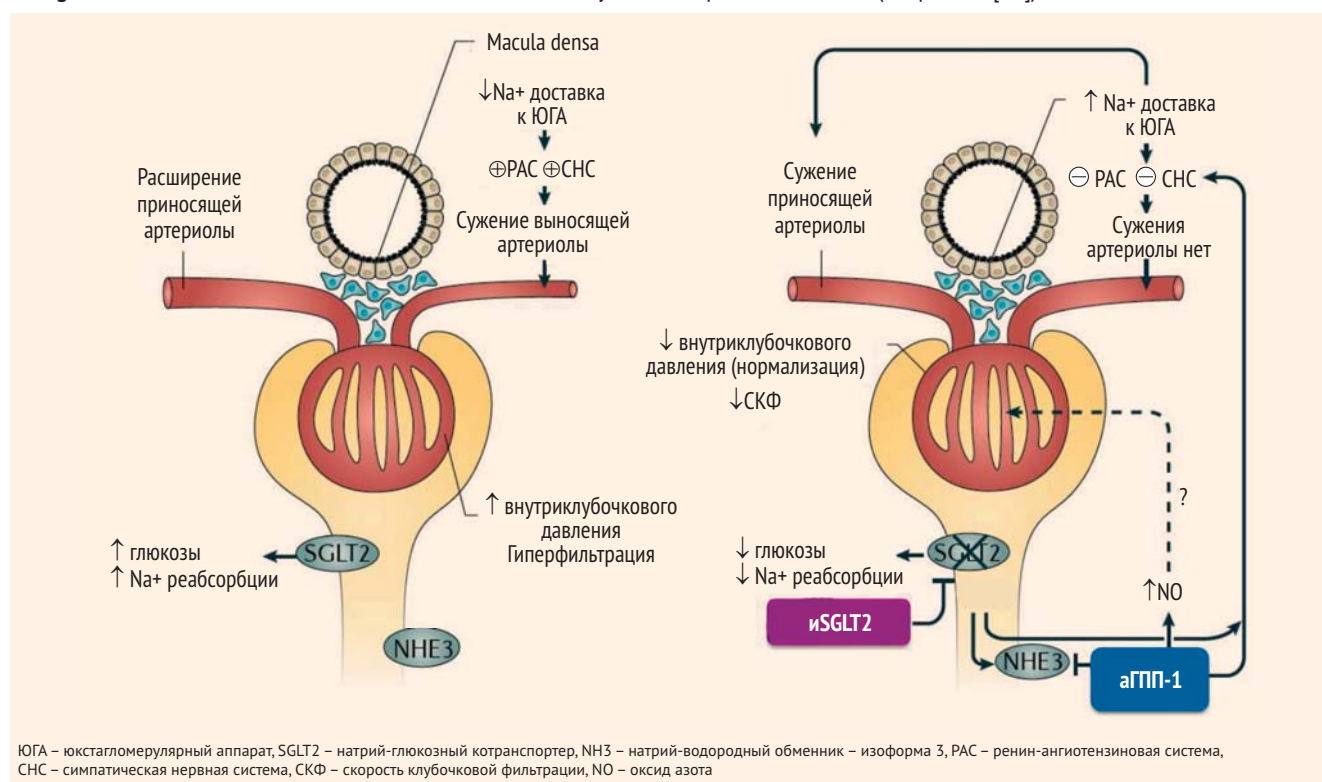
При ингибировании SGLT-2 вследствие усиления натрийуреза повышается доставка Na^+ к macula densa. Увеличение концентрации Na^+ , активируя аденозинзависимые пути, запускает механизм канальцево-клубочковой обратной связи, приводя к сужению приносящей артериолы в клубочке. Как следствие, происходит снижение внутриклубочковой гипертензии и последующее снижение альбуминурии [8]. Вероятный механизм влияния аГПП-1 на почечную гемодинамику, по-видимому, связан с вазодилатацией сосудов клубочка, вызванной оксидом азота, возможно, незначительным натрийурезом и некоторыми противовоспалительными эффектами, что требует дополнительного изучения [25].

Гипотетическая польза комбинации ингибиторов SGLT2 и агонистов рецептора ГПП-1

Учитывая разный механизм действия, продемонстрированные кардио- и нефропротективные свойства, двойная терапия иSGLT2 и аГПП-1 может иметь множество потенциальных клинических и стратегических преимуществ. Оба класса препаратов прямо или косвенно влияют на различные метаболические нарушения, органы и системы, участвующие в патогенезе СД2 [26]. аГПП-1 непосредственно воздействуют на поджелудочную железу (стимулируя секрецию инсулина и снижая продукцию глюкагона), желудочно-кишечный тракт (замедляя опорожнение желудка), мозг (подавляя аппетит, усиливая чувство насыщения), а также опосредованно влияют на жировую ткань (вызывая липолиз, повышая расход энергии), мышцы (улучшая утилизацию глюкозы) и печень (замедляя продукцию гликогена) [27]. Вместе с тем ингибиторы SGLT2 непосредственно влияют на почки, которые являются основной точкой приложения их механизма

● **Рисунок 2.** Влияние иSGLT2 и аГПП-1 на почечную гемодинамику у больных СД (адапт. [22])

● **Figure 2.** Influence of iSGLT2 and aGIP-1 on renal hemodynamics in patients with DM (adaptation [22])



● **Рисунок 3.** Влияние аГПП-1 и иSGLT2 на различные клинико-метаболические параметры больного СД2 по отдельности и в комбинации (адапт. [28])

● **Figure 3.** Influence of aGLP-1 and SGLT2 on various clinical and metabolic parameters of a patient with DM2 individually and in combination (adapt. [28])

	аГПП-1	иSGLT2	Предположительные эффекты комбинации
Аппетит	↓	↑*	↓
Вес	↓	↓	↓↓
Сердечно-сосудистые события	↓	↓	↓↓
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности	↔	↓	↓
Секреция инсулина	↑	↓	↑
Секреция глюкагона	↓	↑	↔
Кетогенез	↓*	↑	↔
Утилизация глюкозы	↑	↑	↑↑
Диурез, натрийурез	↑	↑	↑
Глюкозурия	↔	↑	↑
Урикозурия	↔	↑	↑
Нефропротекция	↑	↑	↑

* Противоречивые данные в литературе

действия. Хроническая глюкозурия, которая развивается на фоне ингибирования SGLT2, может стимулировать аппетит, что при одновременном приеме с аГПП-1 нивелируется, определяя еще большее снижение веса у больных (рис. 3). Кроме более выраженного снижения веса, а значит, и улучшения утилизации глюкозы в периферических тканях, при двойной терапии мы вправе ожидать и более эффективного снижения АД, которое происходит по разным механизмам у иSGLT2 и аГПП-1. Бесспорно и то, что комбинация этих препаратов вызовет более заметное снижение HbA1c без гипогликемий, поскольку глюкозозависимая стимуляция продукции инсулина ГПП-1 в этом случае будет суммироваться с инсулин-независимым снижением глюкозы при ингибировании SGLT2. Очень интересным вопросом является купирование агонистами рецептора ГПП-1 мягкой гипергликемией, развивающейся при ингибировании SGLT2 и стимулирующей кетогенез. Как было изложено выше, воз-

можно, умеренная кетонемия обладает протективными эффектами в отношении миокарда больного СД2, что при комбинации иSGLT2 с аГПП-1 может сказаться на сердечно-сосудистых исходах.

Еще один аспект дополнительной пользы такой комбинации связан с возможностью коррекции агонистом рецептора ГПП-1 небольшого увеличения холестерина ЛПНП, индуцированного ингибированием иSGLT2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время с учетом тех сведений, которыми мы располагаем в отношении патогенеза СД2, а также медикаментозных возможностей коррекции его ключевых звеньев основными целями управления СД2 являются: 1) улучшение гликемического контроля для предотвращения или замедления микрососудистых осложнений, 2) контроль сердечно-сосудистых факторов риска для снижения риска макрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Обзор результатов исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER показывает, что эмпаглифлозин и лираглутид значительно уменьшают – на 13–38% частоту развития различных сердечно-сосудистых событий, независимо от сахароснижающего потенциала этих препаратов и коррекции традиционных факторов риска. Это делает данные препараты крайне востребованными в терапии больных СД2, поскольку их эффекты позволяют предотвратить наиболее тяжелые макрососудистые осложнения, изменяя качество жизни и прогноз наших пациентов.

Несмотря на то что полученные в этих исследованиях результаты базируются на вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить, что аналогичные эффекты будут получены и у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе, но в более длительной временной перспективе. При этом есть все основания полагать, что с учетом разных – комплементарных – механизмов действия и оказываемых эффектов комбинация эмпаглифлозина и лираглутида принесет дополнительную пользу и позволит рассчитывать на более выраженное влияние на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД2. Однако это требует дополнительных исследований, результаты которых, возможно, определят новые направления в диабетологии.



Поступила/Received 29.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Kaptoge S. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52–60.
- Giorgino F., Home F., Tuomilehto J. Glucose Control and Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Is the Picture Clear? *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 2):S187–S195. doi: 10.2337/dcS15-3023.
- DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270–1287.
- Obunai K., Jani S., Dangas G.D. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91:1169–1184.
- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56:686–695.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular Outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494–510. [Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as

- a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi Diabet.* 2016;19(6):494-510. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8216.
9. Inzucchi S.E., 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.
 10. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-1534.
 11. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24:15-30.
 12. Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109:962-965.
 13. Ten Kulve J.S., van Bloemendaal L., Balesar R. et al. Decreased hypothalamic glucagon-like peptide-1 receptor expression in type 2 diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2122-2129.
 14. Schlatter P., Beglinger C., Drewe J., Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept.* 2007; 141(1-3): 120-128.
 15. Zavattaro M., Caputo M., Samà M.T. et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine.* 2015;50(3):620-626.
 16. Mizuno Y., Harada E., Nakagawa H. et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* 2017;77:65-72.
 17. Mudaliar S., Alloju S., Henry R.R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1115-22.
 18. Kruljac I., Čačić M., Čačić P. et al. Diabetic keto-sis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017; 55(1):139-43.
 19. Ismail-Beigi F., Kosiborod M., Inzucchi S.E. et al. Shifting Paradigms in the Medical Management of Type 2 Diabetes: Reflections on Recent Cardiovascular Outcome Trials. *J Gen Intern Med.* 2017;32(9):1044-51. doi: 10.1007/s11606-017-4061-7.
 20. Iozzo P., Chareonthaitawee P., Dutka D. et al. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51:3020-4.
 21. Obunai K., Jani S., Dangas G.D. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2007;91:1169-1184.
 22. Wanner Ch. Diabetic kidney disease in 2017: A new era in therapeutics for diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2018;14:78-80. doi: 10.1038/nrneph.2017.182.
 23. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
 24. Vallon V., Richter K., Blantz R.C., Thomson S., Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2569-2576.
 25. Sanjay Kaul. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes With Antidiabetes Drugs: A Review of Principal Cardiovascular Outcome Results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 Trials. *Diabetes Care.* 2017;40:821-831. <https://doi.org/10.2337/dc17-0291>.
 26. Busch R.S., Kane M.P. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine.* 2017;129(7):686-697. doi: 10.1080/00325481.2017.1342509.
 27. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:566-592.
 28. Nauck M.A., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors: a couple at last? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:963-964.