

Кобалава Ж. Д.^{1,2}, Киякбаев Г. К.^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования РФ, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва

ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые осложнения, сахароснижающие препараты.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К. Влияние сахароснижающих препаратов на прогноз сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы. Кардиология. 2018;58(1):53–65.

Kobalava Zh. D.^{1,2}, Kiyakbaev G. K.^{1,2}

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

EFFECTS OF GLUCOSE LOWERING DRUGS ON CARDIOVASCULAR RISK IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: REALITIES AND PERSPECTIVES

Keywords: type 2 diabetes; cardiovascular events; glucose-lowering drugs.

For citation: Kobalava Zh. D., Kiyakbaev G. K. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. Kardiologiia. 2018;58(1):53–65.

С момента опубликования в 1979 г. первых результатов Фрамингемского исследования, которое продемонстрировало значительное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с таковым в общей популяции, накоплен огромный массив данных, свидетельствующих, что СД 2-го типа, несмотря на успехи в лечении, остается основным фактором риска (ФР) развития ССЗ и смерти от всех заболеваний [1–6].

С СД 2-го типа связано увеличение смертности от ССЗ в 1,8 раза, частоты развития мозговых инсультов – в 1,8–6,0, фибрилляции предсердий – в 1,4 и госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома – в 1,8 раза. Как минимум 68% пациентов с СД старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, а 16% от инсультов [7, 8].

Сердечная недостаточность (СН) является особенно распространенным осложнением СД 2-го типа, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой 5-летней выживаемостью (менее 25%) [9–12]. При этом установлено, что увеличение риска развития ССЗ, в том числе СН, пропорционально повышению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [13, 14].

Такое неблагоприятное клинико-прогностическое значение СД актуализирует совершенствование не только

методов улучшения гликемического контроля, но и снижения риска развития ССЗ, в том числе СН.

Контроль гликемии и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

Несмотря на, казалось бы, очевидную связь между гипергликемией и неблагоприятным прогнозом ССО, большинство исследований по оценке эффективности различных режимов контроля гликемии оказались безуспешными в аспекте уменьшения риска развития макрососудистых осложнений и СН. Так, в ряде крупных исследований (DCCT, UKPDS) продемонстрирована прямая связь уровня HbA_{1c} как маркера выраженности гликемии с частотой развития микро- и макрососудистых осложнений СД 1-го и 2-го типов. При этом установлено, что интенсивный контроль гликемии приводит к значительному снижению частоты развития нефропатии, ретинопатии и нейропатии, но не снижает риск развития макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт) [15–17].

В исследованиях (ACCORD, ADVANCE) с участием пациентов с длительно существующим СД и другими ФР, а также имеющих признаки атеросклеротического поражения крупных сосудов, интенсивный контроль гликемии не приводил к снижению риска развития тяжелых ССО (ИМ, сердечно-сосудистая смерть). Более того, стремле-

ние снизить уровень HbA_{1c} до 6,5% и менее в исследовании ACCORD ассоциировалось с достоверным увеличением смертности у пациентов этой категории [18, 19].

Причем данные по расширенному наблюдению в исследовании ACCORD не подтвердили гипотезу о том, что более высокая смертность связана с тяжелой гипогликемией, частота которой была закономерно выше в группе интенсивного контроля гликемии [20].

То, что проблема недостаточной эффективности и, самое главное, безопасности для сердечно-сосудистой системы сахароснижающих препаратов обусловлена не только их гипогликемическим действием, стало особенно очевидно после завершения исследования с розиглитазоном [21].

В этом исследовании розиглитазон – агонист PPAR, уменьшающий инсулинорезистентность – основу, как тогда виделось, метаболического синдрома, не только не улучшил сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с СД, но увеличил риск развития СН.

В 2008 г. Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), а затем и Европейское медицинское агентство ввели требование обязательной оценки безопасности всех сахароснижающих лекарственных средств с проверкой нулевой гипотезы о том, что новый препарат, по крайней мере, не увеличивает риск развития ССО по сравнению с плацебо (non-inferiority) [22, 23].

Пересмотр требований к новым сахароснижающим препаратам определил весьма сдержанную оценку результатов исследования SAVOR-TIMI 53, в котором оценивались эффективность и безопасность саксаглиптина – препарата новой на тот момент и, казалось, перспективной группы селективных ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Препарат не увеличивал и не уменьшал риск развития комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и ишемический инсульт) у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССЗ, но статистически значимо повышал относительный риск госпитализации по поводу СН (на 27%) [24].

Таким образом, несмотря на очевидное неблагоприятное влияние СД на прогноз ССО, ни одно гипогликемическое средство не улучшало этот прогноз, а некоторые препараты его даже ухудшали. Причины этого феномена до конца не понятны. Обсуждаются, помимо гипогликемии, недостаточные длительность лечения и устойчивость гипогликемического действия, увеличение массы тела, свойственное секретагогам и инсулину, а также задержка жидкости, ассоциированная с приемом некоторых сахароснижающих препаратов [25, 26].

Несмотря на то что в более поздних исследованиях с ингибиторами ДПП-4 их влияние на частоту госпита-

лизаций по поводу СН оказалось нейтральным [27], обозначенная проблема не утратила актуальности. Напротив, поиск сахароснижающих препаратов с приемлемой сердечно-сосудистой безопасностью в последние годы даже интенсифицировался.

С одной стороны, это связано с тем, что в рамках недавно завершившегося крупного исследования PARADIGM-HF впервые были получены данные по распространенности и прогностической значимости нарушений углеводного обмена у 8399 пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ). Согласно этим данным, таковые имелись в 73% случаев – впервые диагностированный СД у 4013 (47,8%) и предиабет у 2103 (25%) больных. При этом риск развития первичной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН) у этих пациентов был достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы в крови – при впервые диагностированном СД на 64%, при известном СД – на 39% и при предиабете – на 27% (все $p < 0,001$) [28]. Таким образом, исследование продемонстрировало неблагоприятное прогностическое значение СД при СН со сниженной ФВ и обозначило реалии, в которых большинство пациентов с СН рано или поздно вынуждены будут принимать сахароснижающие препараты. В связи с этим соблюдение требований к безопасности гипогликемической терапии становится еще более значимым.

Своеобразным дополнительным импульсом для усиления интереса к этой проблеме послужили в известной степени неожиданные результаты исследований по оценке эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и препаратов принципиально нового класса – ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы (натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2).

Новые сахароснижающие препараты и риск ССО у больных СД

За последние 3 года опубликованы результаты 3 плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности аналогов ГПП-1 и агонистов рецепторов ГПП-1 – ликсисенатида [29], лираглутида [30] и семаглутида [31].

Одним из основных доводов в пользу переключения внимания на препараты этой группы является то, что они напрямую реализуют инсулинрегулирующую функцию и лишены некоторых системных эффектов, свойственных ингибиторам ДПП-4, гемодинамическая значимость которых остается неопределенной [32].

Во всех трех исследованиях изучаемые препараты не уступали по безопасности плацебо, а в исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes:

Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) лираглутида, представляющий собой рекомбинантный аналог ГПП-1 человека, превзошел плацебо по влиянию на первичную комбинированную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульт). Исследование включало 9340 пациентов с СД 2-го типа в возрасте старше 50 лет, ССЗ или ФР их развития. Медиана периода наблюдения в данном исследовании составила 3,8 (3,5–5) года.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель, в группе лираглутида и группе плацебо развились у 13 и 14,9% больных соответственно (отношение риска – ОР 0,87 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,78 до 0,97; $p < 0,001$ для анализа non-inferiority; $p = 0,01$ для анализа superiority, выполненного для проверки гипотезы о превосходстве эффективности лираглутида по сравнению с плацебо). Лираглутид снизил риск смерти от ССЗ на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,66 до 0,93; $p = 0,007$) и смерти от любой причины на 15% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,97; $p = 0,02$). При этом препарат не влиял на риск развития нефатальных ИМ и инсульта, а также частоту госпитализаций по поводу СН. Кроме того, влияние лираглутида на конечную точку оказалось статистически значимым только в подгруппах больных без ССЗ (19% от всей популяции) и с сохранной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²). Указанные преимущества были достигнуты на фоне более низких уровней НbA_{1c} (–0,4%), адекватного медикаментозного лечения, меньшей потребности в диуретиках и сахароснижающих препаратах [30, 33]

Таким образом, лираглутид стал первым агонистом ГПП-1, показавшим преимущество в отношении риска развития ССО у пациентов с СД 2-го типа, имеющих ФР и ССЗ.

В исследовании SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССЗ семаглутид также превзошел плацебо по влиянию на первичную комбинированную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульты; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,95; $p < 0,001$; $p = 0,02$ для анализа superiority). Однако в отличие от исследования LEADER этот эффект был достигнут преимущественно за счет снижения частоты развития нефатальных инсультов в отсутствие влияния на сердечно-сосудистую смертность [31]. Результаты исследования ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome) с ликсисенатидом у пациентов с острым коронарным синдромом и СД 2-го типа оказались нейтральными по влиянию

как на показатели безопасности, так и на параметры эффективности [29]. Продолжительность наблюдения в этих двух исследованиях была почти в 2 раза короче, чем в исследовании LEADER, что, по мнению некоторых экспертов, может объяснять отсутствие воспроизводимости в них эффектов лираглутида. Последнее же, в свою очередь, не позволяет в настоящее время распространить результаты исследования LEADER на весь класс препаратов ГПП-1.

Гораздо более однородными выглядят результаты исследований ингибиторов SGLT2 (глифлозинов) – сахароснижающих препаратов, гипогликемический эффект которых обусловлен уменьшением реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца с развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. Механизм сахароснижающего действия препаратов этой группы, в отличие от других гипогликемических средств, является инсулин-независимым, реализуется вне зависимости от функции β -клеток, выраженности инсулинорезистентности и длительности СД. Для ингибиторов SGLT2 характерны влияние на базальный и постпрандиальный уровни гликемии, низкий риск развития гипогликемии, длительный период действия, зависимость от сохранности функции почек, ассоциация со снижением массы тела и артериального давления [34, 35].

Ингибиторы SGLT2 – прорыв в вопросе сердечно-сосудистой безопасности гипогликемической терапии больных СД 2-го типа?

В настоящее время в РФ зарегистрировано 3 препарата этой группы – дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин, сходные по строению молекулы, но отличающиеся по профилю селективности в отношении SGLT2 и SGLT1. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают высокой, а канаглифлозин самой низкой селективностью. С блокадой SGLT1, регулирующих кишечную абсорбцию глюкозы, теоретически могут быть связаны желудочно-кишечные побочные эффекты, а также дополнительные возможности по снижению постпрандиальной гипергликемии [36].

В ряде крупных клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность глифлозинов в контроле гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с большинством других сахароснижающих препаратов, в том числе при сочетанном использовании с инсулином [37–44].

И, самое важное, в исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности начало формироваться предположение о том, что назначение глифлозинов пациентам с СД 2-го типа, включая больных с высоким риском развития ССЗ, не увеличивает риск развития ССО [45].

Это предположение нашло убедительное подтверждение в проспективном плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), в котором оценивалась эффективность эмпаглифлозина у больных СД 2-го типа (уровень HbA_{1c} составлял 7,0–9% у пациентов, ранее не получавших терапию, и 7–10% у тех, кто постоянно получал терапию, направленную на снижение уровня глюкозы в крови) с высоким риском развития ССО. В окончательный анализ были включены 4687 пациентов, получавших эмпаглифлозин (в дозах 10 и 25 мг), и 2333 пациента, получавших плацебо в дополнение к основной гипогликемической терапии. Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а наблюдения – 3,1 года. Эмпаглифлозин не только оказался безопасным, но и в определенной степени неожиданно снизил по сравнению с плацебо частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и инсульты) на 14% (ОР 0,86 при 95%

ДИ от 0,74 до 0,99; $p=0,04$ для анализа superiority). Различие между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,49 до 0,77; $p<0,0001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; $p=0,002$), которое отмечалось уже в первый год лечения. В то же время частота нефатальных ИМ ($p=0,22$) и инсультов ($p=0,16$) не различалась между группами. Кроме того, эмпаглифлозин достоверно снизил риск смерти от любой причины 32% (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,57 до 0,82; $p<0,0001$) и по этому показателю превосходил лираглутид в исследовании LEADER [46].

Таким образом, эмпаглифлозин первым из сахароснижающих препаратов, в том числе инкретинов, продемонстрировал способность не только уменьшать как сердечно-сосудистую, так и общую смертность, но и снижать риск госпитализации по поводу СН (рис. 1). При этом следует отметить, что анализ влияния препарата на вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть,

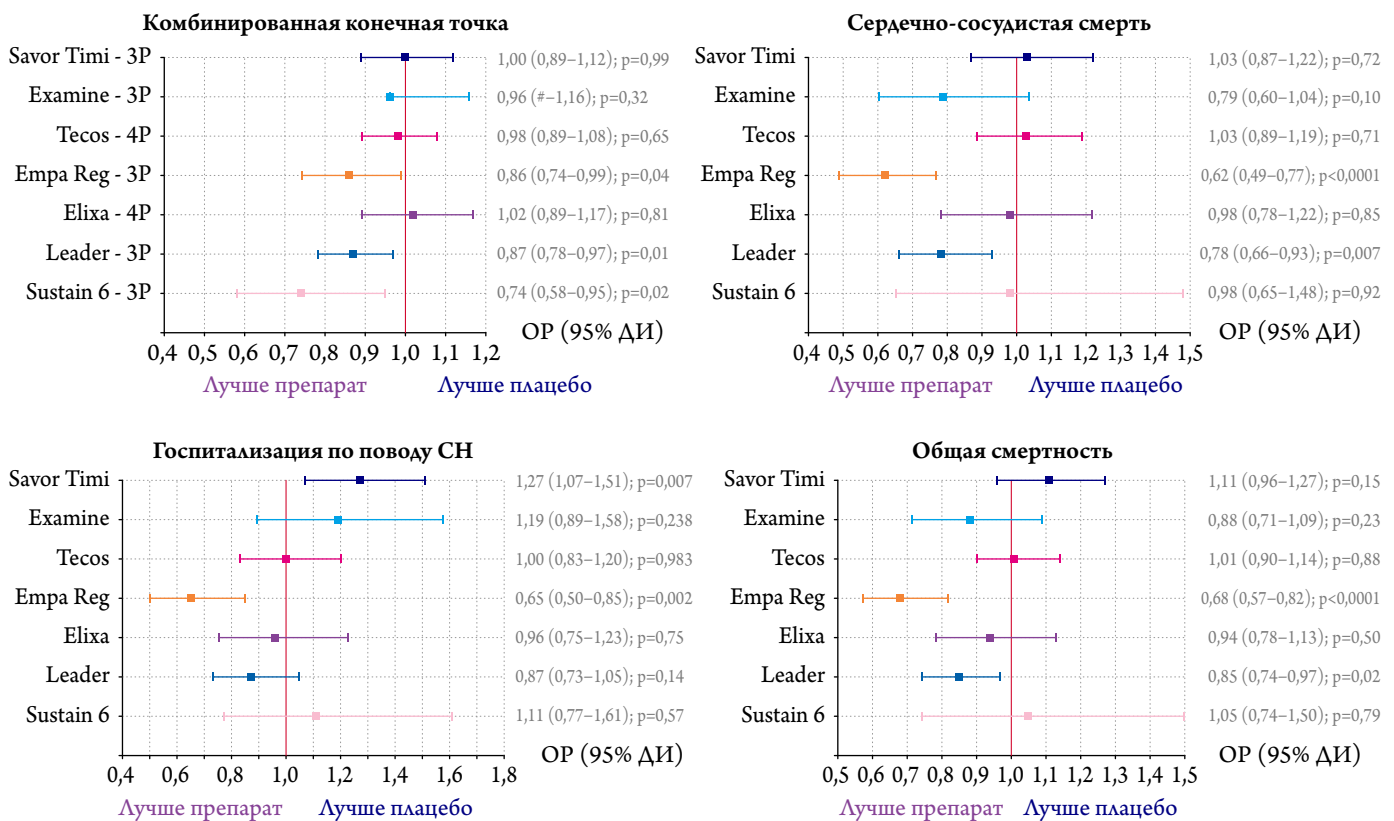


Рис. 1. Влияние инкретинов и глифлозинов на сердечно-сосудистые исходы больных с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

SAVOR-TIMI – Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in myocardial infarction; TECOS – The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; EXAMINE – the Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin vs Standard of Care trial; EMPA-REG – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients; SUSTAIN-6 – Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; ELIXA – Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome; комбинированная конечная точка: 3P – сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты; 4P – сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты + нестабильная стенокардия; СН – сердечная недостаточность, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

смерть от любых причин, госпитализация по поводу СН) проводился без иерархического тестирования (анализ superiority только после положительного результата анализа non-inferiority), которое в соответствии с требованиями FDA [47] использовалось при оценке влияния на первичную конечную точку. Поэтому результаты такого анализа, несмотря на то что обозначенные вторичные точки были предусмотрены протоколом исследования, рассматриваются как поисковые. Тем не менее уверенности в результатах EMPA-REG OUTCOME придает проведенный более строгий байесовский анализ, который подтвердил позитивное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смерть, смерть от любых причин и риск госпитализации по поводу СН [48].

Столь впечатляющие результаты исследования EMPA-REG OUTCOME явились основанием для включения экспертами Европейского общества кардиологов эмпаглифлозина в перечень препаратов для лечения больных СД 2-го типа с целью профилактики возникновения и прогрессирования СН, а также увеличения продолжительности их жизни [50].

Недавно опубликованы результаты вторичного анализа этого исследования, в который включены 6314 больных без СН, имеющих средненизкий (менее 10%), высокий (10–20%) и очень высокий (более 20%) 5-летний риск ее развития, согласно шкале Health ABC HF Risk score [51]. Средненизкий риск развития СН имели 76,2%, высокий – 24,2% и очень высокий риск – 5,1% пациентов. Эффекты эмпаглифлозина, выявленные в общей популяции, воспроизводились во всех 3 категориях пациентов в виде снижения риска сердечно-сосудистой смерти и СН (ОР 0,71, 0,52 и 0,55 соответственно в группах со средненизким, высоким и очень высоким риском развития СН; все $p < 0,05$) [52].

В то же время в группе пациентов, имевших исходно СН (10% от общей популяции), влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы было аналогичным, но не достигало статистической значимости [53].

Вместе с тем настораживала выявленная в группе эмпаглифлозина тенденция к увеличению риска развития нефатального инсульта (ОР 1,24 при 95% ДИ от 0,92 до 1,67; $p = 0,16$). Более того, при независимом ретроспективном анализе FDA результатов исследования EMPA-REG OUTCOME оказалось, что увеличение риска развития нефатального инсульта имело статистически значимый характер у отдельных категорий пациентов (моложе 65 лет, с исходным уровнем $HbA_{1c} \geq 8,5\%$, получающих инсулин и включенных в исследование в Европе).

Важными с точки зрения оценки сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2 как проявления классовых свойств, явились результаты научной программы CANVAS и исследования CVD-REAL.

Программа CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), объединившая результаты исследований собственно CANVAS и CANVAS-Renal, ставившая целью оценить влияние канаглифлозина (в дозах 300 и 100 мг) на ССО и почечные осложнения, включила 10 142 пациента с СД 2-го типа ($HbA_{1c} \geq 7$ до $\leq 10,5\%$) с СКФ не менее 30 мл/мин/1,73 м² и высоким риском развития ССО, из которых у 6 656 (65,6%) имелись доказанные ССЗ. Средний возраст больных составил 63 года, средняя продолжительность наблюдения – 188 нед.

Вектор влияния канаглифлозина на показатели сердечно-сосудистой и почечной безопасности в основном совпал с таковым у эмпаглифлозина (рис. 2).

Препарат достоверно уменьшил риск развития конечной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) на 14% (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,75 до 0,97; $p = 0,02$ для анализа superiority), госпитализации по поводу СН – на 33% (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,52 до 0,87), прогрессии альбуминурии – на 27% (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,67 до 0,79) и комбинированного показателя почечной безопасности (снижение СКФ на 40%, трансплантация почки или смерть, связанная с поражением почек) – на 40% (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,47 до 0,77). На фоне канаглифлозина также наблюдалось снижение риска

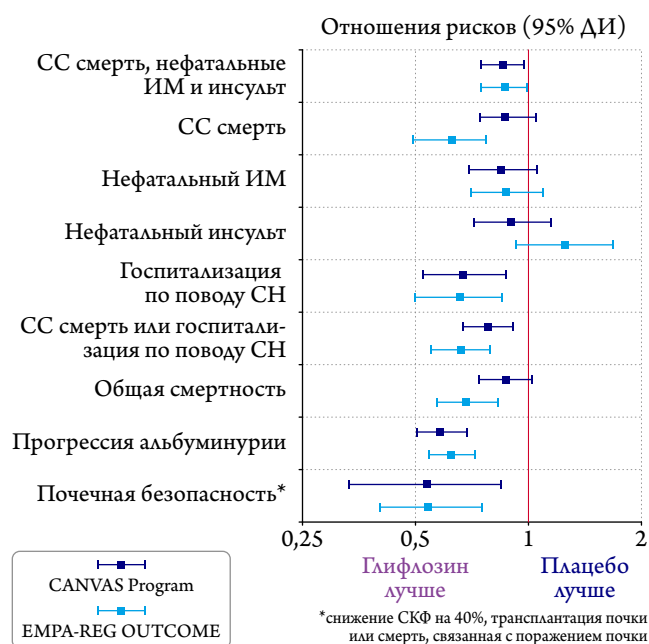


Рис. 2. Влияние канаглифлозина и эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ДИ – доверительный интервал.

как сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,72 до 1,06), так и смерти от любых причин (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,74 до 1,01) на 13%, однако оно не достигало уровня статистической значимости. Следует отметить и то, что в отличие от исследования EMPA-REG OUTCOME, в программе CANVAS не воспроизвелся тренд на увеличение риска развития нефатального инсульта, однако выявлено хотя и редкое, но достоверное увеличение частоты ампутации конечностей (в основном на уровне пальца и плюсневой кости), связанное с приемом канаглифлозина, – 6,3 против 3,4 на 1000 человеко-лет (ОР 1,97 при 95% ДИ от 1,41 до 2,75) [55]. Вопрос о причинах этого феномена, как и вопрос о его ассоциации с классовыми свойствами ингибиторов SGLT2, остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Отсутствие статистической значимости в различиях по влиянию на сердечно-сосудистую и общую смертность объясняется, в частности, тем, что в программе CANVAS приняли участие меньшее количество пациентов, исходно имевших ССЗ, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (66,5 и 99% соответственно).

Таким образом, рандомизированные клинические исследования (РКИ), проведенные в строгом соответствии с новыми требованиями FDA, позволили установить как минимум 3 принципиальных факта, связанных с глифлозинами. Во-первых, ингибиторы SGLT2 оказались не хуже плацебо в аспекте сердечно-сосудистой безопасности; во-вторых, они достоверно уменьшают кумулятивный риск развития основных ССО СД 2-го типа (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты); в-третьих, в отличие от всех других сахароснижающих препаратов, глифлозины способны снизить вероятность развития и прогрессирования СН.

Однако, как известно, при включении пациентов для РКИ проводится достаточно строгий отбор по определенному набору клинических проявлений и особенностям проводимого лечения, что ограничивает возможность прямого переноса их результатов в гораздо более разнообразную реальную клиническую практику. Так, практически во всех последних РКИ участвовали пациенты с преимущественно высоким риском развития ССЗ, и поэтому оставался открытым вопрос о применимости результатов этих исследований для популяции с более широким профилем такого риска. Кроме того, оставалось непонятным, насколько выявленные эффекты при изучении отдельных препаратов можно распространять на весь класс ингибиторов SGLT2.

В связи с этим представляют особый интерес результаты уникального проекта CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) – перво-

го крупного многонационального ретроспективного наблюдательного постмаркетингового исследования по оценке влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2-го типа в клинической практике [56]. Исследование проведено на базах данных 6 стран: США, Великобритании, Германии, Швеции, Норвегии и Дании. Началом периода исследования являлась дата выпуска на рынок первого ингибитора SGLT2 в каждой стране (ноябрь 2012 г. в скандинавских странах, Германии и Великобритании и март 2013 г. в США). Впервые получающими ингибитор SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) или другой сахароснижающий препарат, включая фиксированные комбинации (в качестве основного или дополнительного препарата), считались пациенты не моложе 18 лет с доказанным диагнозом СД 2-го типа, которым выписывали соответствующие препараты впервые или после минимум годичного (в Германии 6-месячного) перерыва.

Основной целью являлось сравнение риска госпитализации по поводу СН (ГСН) у пациентов с СД 2-го типа, впервые начавших терапию ингибиторами SGLT2, и пациентов, которым впервые назначены другие сахароснижающие препараты. Вторичными конечными точками были смерть от любой причины (без базы данных Германии) и составная конечная точка – ГСН и смерть от любой причины.

Для преодоления возможных ограничений в оценке объективности результатов, свойственных наблюдательным и ретроспективным исследованиям, авторами использована сложная многоуровневая система подходов к формированию групп сравнения, статистического анализа и анализа чувствительности. Так, для уравнивания гипотетических шансов пациента попасть в ту или иную группу проводилась так называемая псевдорандомизация с использованием метода отбора подобного по коэффициенту склонности к началу терапии ингибитором SGLT2, рассчитанного с учетом всех показателей, потенциально способных повлиять на распределение в группы [57].

Подобный подход обеспечивает сопоставимое распределение характеристик в сравниваемых группах и имитирует рандомизацию пациентов, применяемую в РКИ. Однако, в отличие от истинной рандомизации, коэффициент склонности позволяет уравновесить группы только по определенным, чем по всем возможным факторам.

Для проверки стабильности результатов проводили многократные анализы чувствительности. Так, рассчитывали ОР для каждой конечной точки в каждой стране после дополнительной поправки для множественных ковариант, которые объединяли и включали



КОНГРЕСС ЮЖНОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
**СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**



Следите за новостями
на сайте www.ossn.ru



РОСТОВ-НА-ДОНУ 13.04.2018

в мета-анализ. Кроме того, анализ для каждой конечной точки повторили в анализе по намерению лечиться (ИТТ – intent-to-treat). Далее, анализы первичной конечной точки (ГСН) повторяли после поэтапного удаления препаратов из группы активного сравнения для оценки вероятности диспропорционального влияния отдельных классов сахароснижающих препаратов на полученные результаты, после удаления уже из обеих групп агонистов ГПП-1. Наконец, для оценки потенциальных географических различий в США и Европе повторяли анализы для всех трех конечных точек без поправок. При этом статистически значимые различия между странами выявлены не были, несмотря на использование различных ингибиторов SGLT2.

Из 1 392 254 больных с СД 2-го типа, соответствующих критериям, которым впервые были назначены ингибиторы SGLT2 или другие сахароснижающие препараты, в окончательный анализ в результате псевдорандомизации в обе группы сравнения включены по 154 528 пациента с сопоставимыми клинико-демографическими характеристиками и спектром гипогликемической терапии.

Как и предполагалось, в отличие от РКИ данное исследование включило более широкий круг пациентов с СД 2-го типа, лишь у 13% из которых в анамнезе имелись указания на ССЗ. Большинство пациентов получали гипотензивную терапию и метформин.

Всего канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин были назначены в 52,7, 41,3 и 5,5% случаев соответственно (рис. 3).

В европейских странах в большинстве случаев применялся дапаглифлозин, в США – канаглифлозин. Период наблюдения составил 190 164 человеко-лет (в среднем 239 дней в группе глифлозинов и 211 дней в группе других сахароснижающих препаратов), в течение которого зарегистрирован 961 случай ГСН. В общей сложности начало терапии именно ингибитором SGLT2 по срав-

нению с любым другим сахароснижающим препаратом ассоциировалось со статистически значимо меньшим риском госпитализации по поводу СН (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,51 до 0,73; $p < 0,001$) (рис. 4). При этом ингибиторы SGLT2 имели преимущество перед другими сахароснижающими препаратами во всех 6 странах (для гетерогенности $p = 0,17$).

Кроме того, с началом терапии любым глифлозином по сравнению с другими сахароснижающими препаратами был связан достоверно меньший риск как смерти от любой причины (ОР 0,49 при 95% ДИ от 0,41 до 0,57; $p < 0,001$), так и составной конечной точки (ОР 0,54 при 95% ДИ от 0,48 до 0,60; $p < 0,001$) (рис. 5).

Преимущества глифлозинов перед другими сахароснижающими препаратами сохранились и после всех перечисленных вариантов тестирования на чувствительность, в том числе поправок на ряд клинико-демографических характеристик, характер сопутствующей терапии, а также при анализе по намерению лечиться, в моделях с последовательным удалением из анализа других сахароснижающих препаратов, в частности ГПП-1, при анализе результатов, полученных в Европе и США.

В аспекте обозначенных выше вопросов, возникших в исследовании EMPA-REG OUTCOME, представляется важным обратить особое внимание на отсутствие в CVD-REAL Study, как и в исследовании CANVAS, даже тенденции к увеличению риска развития нефатального инсульта на фоне приема глифлозинов (подгрупповое исследование CVD-REAL NORDIC), а также на практически идентичное, связанное с ними снижение риска госпитализации по поводу СН у больных с СН и без нее на момент индексной даты (рис. 6).

Таким образом, исследование CVD-REAL установило, что в условиях клинической практики начало тера-

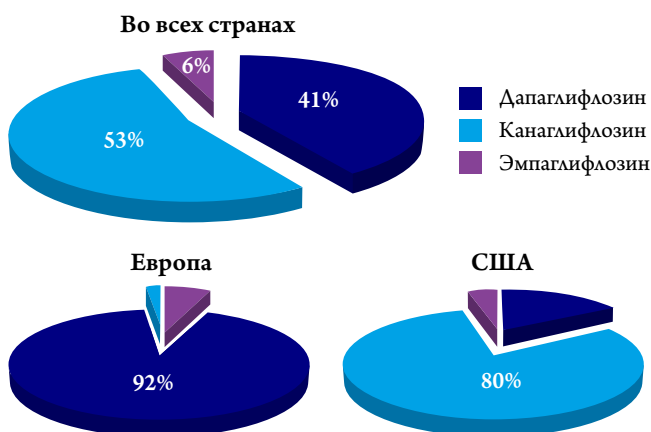


Рис. 3. Частота назначения различных ингибиторов SGLT2.

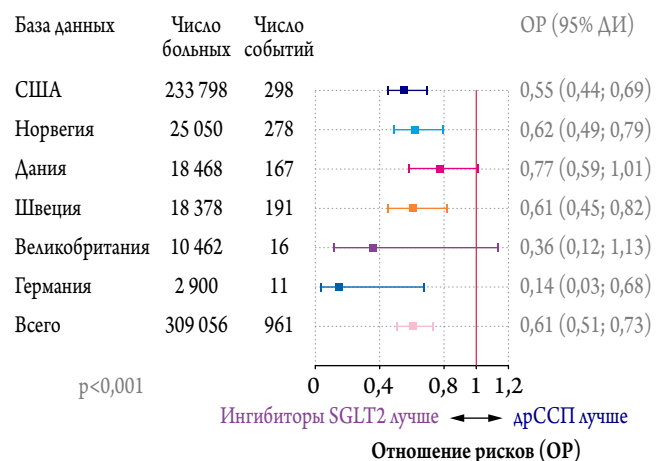


Рис. 4. Ингибиторы SGLT2 и другие сахароснижающие препараты (др ССДП) – риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (без поправок).

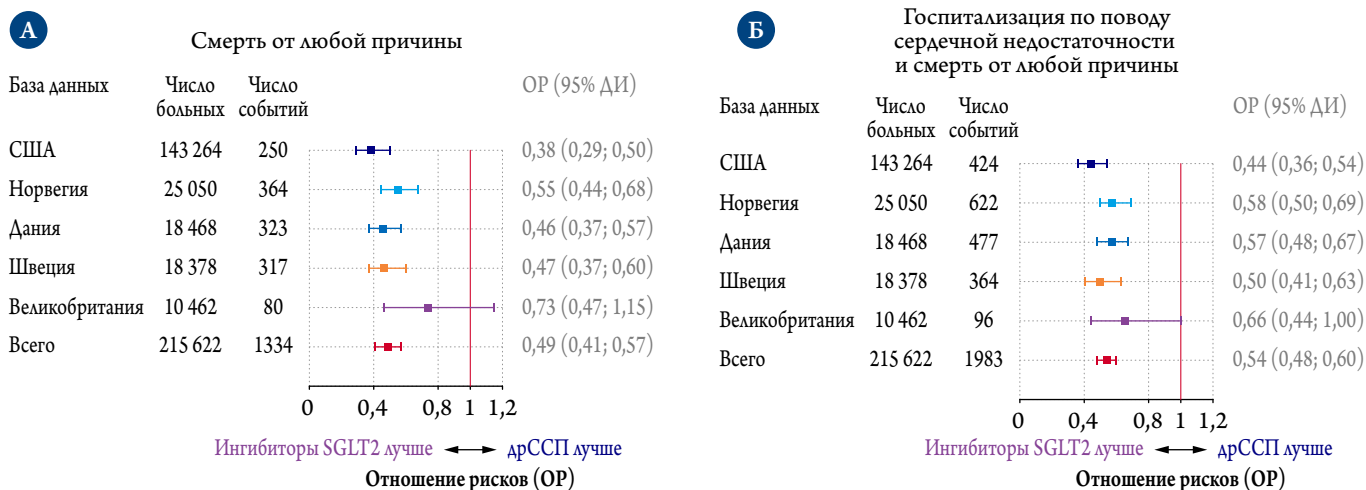


Рис. 5. Ингибиторы SGLT2 и другие сахароснижающие препараты (АрССП) – риск развития вторичных конечных точек (без поправок).

А – смерть от любой причины; Б – госпитализация по поводу СН и смерть от любой причины.

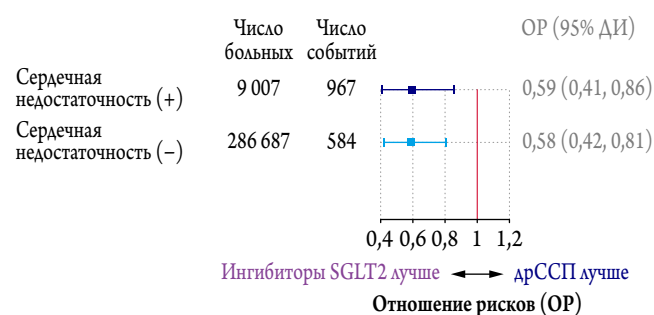


Рис. 6. Ингибиторы SGLT2 и другие сахароснижающие препараты (АрССП) – риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности у больных, имеющих и не имеющих ее на момент включения в исследование.

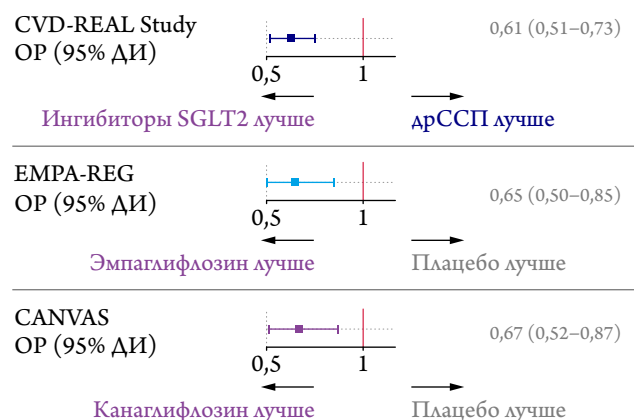


Рис. 7. Ингибиторы SGLT2 и риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности в исследованиях больных с сахарным диабетом 2-го типа.

пии ингибитором SGLT2 сопровождается уменьшением риска ГСН и смерти от любой причины на 39 и 51% соответственно по сравнению с пациентами, впервые получающими терапию другими сахароснижающими препаратами.

Данный эффект продемонстрирован на популяции больных с СД 2-го типа, имеющих исходно меньший риск развития ССЗ, чем у пациентов в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и CANVAS. Это свидетельствует о пользе глифлозинов при широком профиле такого риска. Практически полное совпадение выраженности снижения риска ГСН в этих трех исследованиях (рис. 7) укрепляет уверенность в том, что выявленные в них сердечно-сосудистые эффекты характерны для всего класса ингибиторов SGLT2.

Вместе с тем наблюдательный и ретроспективный характер исследования CVD-REAL Study, несмотря на проведенную псевдорандомизацию, многоуров-

невый анализ чувствительности, продемонстрировавший высокую степень стабильности и согласованности результатов в различных странах, не позволяет полностью исключить возможность остаточного, не выявленного их искажения. И что крайне важно, подобные наблюдательные исследования не позволяют констатировать наличие причинно-следственных отношений. К ограничениям исследования можно также отнести отсутствие учета таких ССО, как ИМ и сердечно-сосудистая смерть, отсутствие конечных точек безопасности. И, наконец, опыт применения ингибиторов SGLT2 в условиях клинической практики остается непродолжительным. Поэтому для под-

тверждения неизменности эффектов во времени необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения.

С этой точки зрения важными представляются результаты продолжающихся в настоящее время таких проспективных многоцентровых плацебо-контролируемых РКИ, как DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) и VERTIS-C (Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants with Vascular Disease). В первом, самом крупном (17 276 пациентов) из них, изучается в качестве первичной цели влияние дапаглифлозина (в дозе 10 мг) на риск развития комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) у больных с СД 2-го типа не моложе 40 лет и высоким риском развития ССО при продолжительности наблюдения до 6 лет. Во втором исследовании (8 000 пациентов) оценивается эффективность ируглифлозина (в дозах 5 и 15 мг) также у больных с СД 2-го типа не моложе 40 лет, но с доказанными ССЗ [58, 59]. Завершение обоих РКИ планируется в 2019 г.

Кроме того, в настоящее время продолжается ряд проспективных РКИ с ингибиторами SGLT2, целью которых является оценка их влияния на связанные с СН параметры, такие как натрийуретические пептиды и функциональные показатели сердца, у пациентов с СД 2-го типа/предиабетом и хронической СН [60–63].

И, наконец, накопленный опыт доклинических и клинических исследований, свидетельствующих о многоплановых благоприятных гемодинамических и метаболических влияниях глифлозинов на сердечно-сосудистую систему и функцию почек, связанных с диуретическим/натрийуретическим, глюкозурическим, гипогликемическим, гипоглюкозотоксическим действием [64–77], а также результаты крупных РКИ явились поводом для проведения проспективных исследований дапаглифлозина и эмпаглифлозина при хронической СН и сниженной ФВ вне зависимости от наличия или отсутствия СД [78–79]. Завершение этих исследований ожидается в 2019 и 2020 гг. соответственно.

Заключение

Сахарный диабет 2-го типа – заболевание, с которым связан высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в том числе сердечной недостаточности. При этом нарушения углеводного обмена имеют место почти у 2/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Несмотря на очевидную прямую ассоциацию между уровнем гликированного гемоглобина и сердечно-сосудистыми осложнениями, большинство сахарос-

нижающих препаратов не только не улучшают прогноз жизни пациентов с сахарным диабетом, но могут повышать риск развития сердечной недостаточности. В связи с этим ужесточились требования к рандомизированным контролируемым исследованиям с сахароснижающими препаратами, основным из которых является необходимость тестирования на сердечно-сосудистую безопасность. Препараты глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид и семаглутид не только выдержали тест на сердечно-сосудистую безопасность, но и уменьшили риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульты), а лираглутид – еще и вероятность сердечной смерти и смерти от любой причины у больных сахарным диабетом 2-го типа, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако различия по влиянию отдельных препаратов на составляющие показатели сердечно-сосудистой безопасности пока не позволяют с уверенностью говорить о позитивном влиянии на прогноз как о классовом свойстве агонистов глюкагоноподобного пептида-1.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований с ингибиторами SGLT2 (глифлозины) оказались более однонаправленными и свидетельствуют о том, что препараты этого класса способны снижать не только риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульты), но и вероятность госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Причем выводы рандомизированных контролируемых исследований по способности глифлозинов улучшать прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа подтверждены клинической практикой, проанализированной в крупнейшем многоцентровом исследовании CVD-REAL, в котором впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными сахароснижающими препаратами других классов по отношению риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерти от любой причины. Вместе с тем совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому вопрос о стабильности их эффектов в более далекой перспективе остается открытым, и ответ на него ожидается получить по завершении продолжающихся рандомизированных контролируемых исследований как у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, так и у больных с сердечной недостаточностью, в том числе не имеющих сахарного диабета.

Сведения об авторах:

Кобалава Ж. Д. – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования РФ, Москва; проф. факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Киякбаев Г. К. – д. м. н., проф. кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования РФ, Москва; проф. факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

E-mail: gayratk@rambler.ru

Information about the author:

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Department of Internal Medicine With Course of Cardiology and Functional Diagnostics

Gayrat K. Kiyakbaev- MD, PhD.

E-mail: gayratk@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241 (19):2035–2038.
- Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
- Di Angelantonio E., Kaptoge S., Wormser D. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52–60.
- IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF diabetes atlas: estimates for the year 2011. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:277–279.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513–1530.
- Tancredi M., Rosengren A., Svensson A. M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:1720–1732.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics– 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133: e38 – e360.
- Fox C. S., Golden S. H., Anderson C. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691–718.
- Cavender M.A., Steg G., Smith S.C. et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 2015;132:923–931.
- 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.
- Green J. B., Bethel M. A., Armstrong P. W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
- Bertoni A. G., Hundley W.G., Massing M.W. et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.
- Matsushita K., Blecker S., Pazin-Filho A. et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2010;59:2020–2026.
- Erqou S., Lee C. T., Suffoletto M. et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2013;15:185–193.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
- 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;352:854–865.
- Gerstein H. C. Jr, Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
- Gerstein H. C., Miller M.E., Genuth S. et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828.
- Nissen S. E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–2471.
- Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
- European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

24. Scirica B. M., Bhatt D. L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369 (14):1317–1326.
25. Smooke S., Horwich T. B., Fonarow G. C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168–174.
26. McMurray J. J., Gerstein H. C., Holman R. R., Pfeffer M. A. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:843–851.
27. McGuire D. K., Van de Werf F., Armstrong P. W. et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1 (2):126–135.
28. Kristensen S. L., Preiss D., Jhund P. S. et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9 (1). pii: e002560.
29. Pfeffer M. A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373 (23):2247–2257.
30. 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 (4):311–322.
31. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375 (19):1834–1844.
32. Oyama J., Node K. Incretin therapy and heart failure. *Circ J* 2014;78 (4):819–824.
33. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
34. Abdul-Ghani M. A., Norton L., Defronzo R. A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011;32 (4):515–531.
35. Wilding J. P., Blonde L., Leiter L. A. et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA_{1c} and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29 (3):438–444.
36. Stein P., Berg J. K., Morrow L. et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism* 2014;63 (10):1296–1303.
37. Stenlof K., Cefalu W. T., Kim K. A. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-Week CAN-TATA-M study. *Curr Med Res Opin* 2014;30 (2):163–175.
38. Bailey C. J., Gross J. L., Hennicken D. et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013;11:43.
39. Rosenstock J., Chuck L., Gonzalez-Ortiz M. et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39 (3):353–362.
40. Nauck M. A., Del Prato S., Duran-Garcia S. et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16 (11):1111–1120.
41. Del Prato S., Nauck M., Duran-Garcia S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17 (6):581–590.
42. Kovacs C. S., Scshiah V., Swallow R. et al; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16 (2):147–158.
43. Rosenstock J., Jelaska A., Zeller C. et al.; EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17 (10):936–948.
44. Wilding J. P., Woo V., Rohwedder K. et al.; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16 (2):124–136.
45. Sonesson C., Johansson P. A., Johnsson E., Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
46. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
47. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA. Silver Spring, MD. 2010.
48. Kaul S. Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? *Circulation* 2016;134:94–96.
49. Singh A. K., Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10 (4):429–442.
50. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
51. Butler J., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V. et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. *Circ Heart Fail* 2008;1:125–133.
52. Fitchett D., Butler J., van de Borne P. et al: Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2017;0:1–8. doi:10.1093/eurheartj/ehx511
53. Fitchett D., Zinman B., Wanner Ch. et al. the EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. 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 (19):1526–1534.
54. FDA Briefing Document Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting June 28, 2016. [http://www.fda.gov/downloads/Advisory Committees/Committees Meeting Materials/Drugs/Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee/UCM508422.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Advisory%20Committees/Committees%20Meeting%20Materials/Drugs/Endocrinologic%20and%20Metabolic%20Drugs%20Advisory%20Committee/UCM508422.pdf).
55. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W. et al., on behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
56. Kosiborod M., Cavender M. A., Fu A. Z. et al. and on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249–259.
57. Stuart E. A. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci* 2010;25:1–21.
58. DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events. Доступно на: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
59. VERTIS-CV: Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants with Vascular Disease. Доступно на: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.

60. Singh J.S., Fathi A., Vickneson K. et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:97.
61. Tanaka A., Inoue T., Kitakaze M. et al. Rationale and design of a randomized trial to test the safety and non-inferiority of canagliflozin in patients with diabetes with chronic heart failure: the CANDLE trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:57.
62. Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure (DEFINE-HF). NCT02653482. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653482>.
63. Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF). NCT03030235. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235>.
64. Tanaka A., Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *J Cardiol* 2017;69:501–507.
65. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H. et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–772.
66. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium – glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016;89:524–526.
67. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M. et al. Effects of sodium – glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8: 262–759.
68. Chilton R., Tikkanen L., Cannon C.P. et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1180–1193.
69. De Nicola L., Gabbai F.B., Liberti M.E. et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014;64:16–24.
70. Gilbert R.E. Sodium – glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int* 2014;86:693–700.
71. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou A. et al. Renal hemodynamic effect of sodium – glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–597.
72. Vallon V., Gerasimova M., Rose M.A. et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306: F194–204.
73. Cherney D., Lund S.S., Perkins B.A. et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:1860–1870.
74. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
75. Bolinder J., Ljunggren O.E., Johansson L. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159–169.
76. Neeland I.J., McGuire D.K., Chilton R. et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2016;13:119–126.
77. Davies M.J., Trujillo A., Vijapurkar U. et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:426–429.
78. Dapa-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure). Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03036124>.
79. EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction). Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>.

Поступила 05.08.17 (Received 05.08.17)