

РЕЗОЛЮЦИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPA-REG OUTCOME

М.В. Шестакова^{1*}, С.А. Бойцов², О.М. Драпкина², Т.Ю. Демидова³, Х. Дрексель⁴,
М.Б. Анциферов⁵, Н.А. Петунина⁶, Н.А. Черникова³, В.Ю. Калашников¹,
Т.П. Бардымова⁷, В.К. Протасов⁷, А.Ю. Бабенко⁸, Л.А. Рюткина⁹, В.В. Климонтов⁹,
В.В. Салухов¹⁰, В.В. Фадеев^{1,6}, Ю.А. Карпов¹¹

¹ Институт диабета Эндокринологического научного центра
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

³ Российская медицинская академия последипломного образования
125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

⁴ Институт исследований и лечения сосудистой системы Федеральной земли Фёрарльберг
Пер. Карина 47, А-6800 Фельдкирх, Австрия

⁵ Эндокринологический диспансер Москвы. 119034, Москва, ул. Пречистенка, 37

⁶ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁷ Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования
664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100

⁸ Институт эндокринологии Северо-западного федерального медицинского исследовательского
центра им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁹ Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

¹⁰ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

¹¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического
научно-производственного комплекса. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

На состоявшемся 3 марта 2016 г. в Москве промежуточном совещании междисциплинарного экспертного совета эндокринологов и кардиологов с международным участием были рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME и принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего исследования сердечно-сосудистых эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, исследование EMPA-REG OUTCOME.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):186-190

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190>

The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues

M.V. Shestakova^{1*}, S.A. Boytsov², O.M. Drapkina², T.Yu. Demidova³, H. Drexel⁴, M.B. Antsiferov⁵, N.A. Petunina⁶, N.A. Chernikova³, V.Yu. Kalashnikov¹,
T.P. Bardymova⁷, V.K. Protasov⁷, A.Yu. Babenko⁸, L.A. Ruyatkina⁹, V.V. Klimontov⁹, V.V. Salukhov¹⁰, V.V. Fadeev^{1,6}, Yu.A. Karpov¹¹

¹ Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center. Dmitry Ulyanov ul. 11, Moscow, 117036 Russia

² State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

⁴ Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment. Carinagasse 47, A-6800 Feldkirch, Austria

⁵ Endocrinology Clinic of Moscow. Prechistenka ul. 37, Moscow, 119034 Russia

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁷ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Yubileiny m/r 100, Irkutsk, 664049 Russia

⁸ Institute of Endocrinology, V.A. Almazov Northwestern Federal Medical Research Center. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

⁹ Novosibirsk State Medical University. Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091 Russia

¹⁰ S.M. Kirov Military Medical Academy. Akademika Lebedeva ul. 6, St. Petersburg, 194044 Russia

¹¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretyad Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The interdisciplinary interim experts' council on March 3, 2016 in Moscow have considered the EMPA-REG OUTCOME trial results and suggested a number of propositions and recommendations on further empagliflozin's cardiovascular effects investigation and its clinical application in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk.

Keywords: empagliflozin, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular morbidity and mortality, EMPA-REG OUTCOME trial.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):186-190

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nephro@endocrincentr.ru

Сведения об авторах:

Шестакова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор Института диабета ЭНЦ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета РМАПО

Дрексель Хайнц – профессор кафедры медицины и кардиологии Института исследований и лечения сосудистой системы Федеральной земли Фёрарльберг, г. Фельдкирх, Австрия

Анциферов Михаил Борисович – д.м.н., профессор, главный врач эндокринологического диспансера Москвы

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Черникова Наталья Альбертовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО

Калашников Виктор Юрьевич – д.м.н., зав. отделением неотложной и интервенционной кардиологии ЭНЦ

Бардымова Татьяна Прокопьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИГМАПО

Протасов Константин Викторович – д.м.н., профессор, проректор по научной работе ИГМАПО

Бабенко Алина Юрьевна – д.м.н., зав.

научно-исследовательской лабораторией диабетологии, зам. директора по учебной работе Института эндокринологии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Ряткина Людмила Александровна – д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией НГМУ

Климонтов Вадим Валерьевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии, зам. директора по научной работе НГМУ

Салухов Владимир Владимирович – к.м.н., начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Фадеев Валентин Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; зам. директора по научной работе ЭНЦ

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, первый зам. ген. директора, зам. ген. директора по науке РКНПК, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

В Москве 3 марта 2016 г. в рамках VII Всероссийского конгресса эндокринологов состоялось заседание междисциплинарного экспертного совета эндокринологов и кардиологов с международным участием по результатам исследования международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME [1].

Совещание было посвящено обсуждению результатов завершившегося международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME, по оценке влияния перорального приема 10 и 25 мг препарата эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском.

Научное совещание экспертов открыла профессор М.В. Шестакова, после приветственных слов подчеркнувшая важность обсуждения результатов исследования EMPA-REG OUTCOME.

Дискуссии предшествовали доклады профессора Т.Ю. Демидовой и профессора О.М. Драпкиной, которые с позиции эндокринолога и кардиолога представили новейшие сведения, касающиеся актуальности проблемы СД 2 типа и его вклада в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, обоснование необходимости формирования интегративного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска совместными усилиями врачей обеих специальностей.

В дополнение профессор С.А. Бойцов отметил, что существует группа неинфекционных заболеваний, имеющих характер эпидемии, которые являются причиной примерно 3/4 смертей в мире, а в нашей стране – около 50%. Эта группа включает сердечно-сосудистые, бронхолегочные, онкологические заболевания, СД 2 типа. При этом вклад СД 2 типа в структуру общей

смертности весьма велик, поскольку он встречается у 16-20% пациентов с кардиологическими заболеваниями. Перечисленные неинфекционные заболевания имеют единую структуру факторов риска, половина из которых модифицируемые: курение, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание, низкая физическая активность. Обеспечение контроля данных факторов риска позволит улучшить ситуацию в отношении всех этих заболеваний.

В сообщении профессора Х. Дрекслея, посвященного обзору протокола EMPA-REG OUTCOME, были приведены результаты оценки влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В исследовании были получены достоверные данные о снижении по сравнению с плацебо смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38%, общей смертности – на 32%, частоты первичных конечных точек (включавших, помимо смерти от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) в протоколе – на 14%, а также об уменьшении количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на 35%. Подобные результаты получены впервые при исследовании сахароснижающих препаратов и сопоставимы с таковыми при исследовании ингибиторов АПФ и статинов.

В ходе состоявшейся дискуссии и обмена мнениями были обсуждены следующие вопросы:

1. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME следует признать неожиданными и впечатляющими.

Эксперты-кардиологи отметили чрезвычайно важное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности

на фоне терапии эмпаглифлозином, несоизмеримое с сахароснижающим действием препарата.

Эксперты-эндокринологи обратили особое внимание на то, что эмпаглифлозин, согласно результатам исследования, показал у пациентов множество положительных клинических и прогностических эффектов на фоне приема препаратов с уже доказанным снижением сердечно-сосудистого риска (статины, ингибиторы АПФ, антиагреганты).

2. Каковы возможные механизмы столь значимых эффектов эмпаглифлозина, связанных с клиническими исходами и возможен ли их «класс-эффект»?

В исследованиях, продемонстрировавших влияние статинов и ИАПФ на смертность и существенно увеличивших продолжительность жизни больных и изменивших подходы к лечению (4S, HOPE), механизмы, лежащие в основе их влияния на сердечно-сосудистый риск, были очевидны и понятны. Вопрос об основных механизмах действия эмпаглифлозина требует дополнительного изучения.

Эксперты обсудили, что в соответствии с современными представлениями снижение систолического артериального давления на 4-5 мм рт.ст. ассоциировано со снижением риска инсульта. Однако по данным исследования EMPA-REG OUTCOME снижение артериального давления (АД), вызванное приемом эмпаглифлозина, не привело к уменьшению частоты инсульта. В этом исследовании у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, произошло некоторое увеличение встречаемости острых нарушений мозгового кровообращения, однако оно не было статистически значимым. Был отмечен тот факт, что основная часть инсультов регистрировалась после прекращения приема препарата, в период постинтервенционного наблюдения.

Возможно, эти механизмы, определившие снижение сердечно-сосудистой смертности, связаны с влиянием на сердечную недостаточность, а также и с другими плейотропными эффектами. Некоторые эксперты высказали гипотезу, что кардиопротективные свойства эмпаглифлозина могут быть обусловлены, по видимому, вазопротективным действием, нежели антигипергликемическим или антигипертензивным свойствами препарата. Однако и это предположение опровергается отсутствием достоверного снижения риска инфаркта миокарда и инсульта. Другие эксперты предположили, что кардиопротективное действие эмпаглифлозина может быть обусловлено некими быстродействующими механизмами, еще не установленными, но отличающимися от существующих средств первичной профилактики. Также отмечалось, что эмпаглифлозин – препарат с инсулинонезависимым механизмом действия, а одно из главных следствий данного меха-

низма – отсутствие гиперинсулинемии, в связи с чем возможен дополнительный сосудистый протекторный эффект, который мог бы проявиться и позже, если бы наблюдение длилось более 3 лет.

Обсуждая механизмы влияния эмпаглифлозина на кардиоваскулярный риск, эксперты подчеркнули, что в группе сравнения пациенты получали стандартную терапию, направленную на снижение, в том числе сердечно-сосудистых осложнений, однако только в группе эмпаглифлозина отмечено значимое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности.

Кроме того, поднимался вопрос о возможном «класс-эффекте» влияния препаратов этого класса на сердечно-сосудистый риск. Однако данные мета-анализов по другим ингибиторам натрийзависимого переносчика глюкозы (sodium glucose transporter) 2 типа (SGLT-2) не показали сходных результатов. В чем кроется причина: в особенностях молекулы, или, может быть, в дизайне исследования? Большинство экспертов сошлись во мнении, что в настоящий момент класс-эффектами можно считать только глюкозурию, снижение АД и веса, но не снижение сердечно-сосудистой и общей смертности.

3. Влияние эмпаглифлозина на развитие и течение хронической сердечной недостаточности.

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности является важнейшим индикатором эффективности лечения. По результатам субанализа, посвященного исследованию сердечной недостаточности, количество госпитализаций значимо снизилось в группе пациентов, не имевших ее исходно и снижалась в группе с таковой в анамнезе. Этот результат обращает на себя внимание. Эксперты отметили необходимость новых исследований, касающихся сердечной недостаточности в этой группе пациентов при лечении эмпаглифлозином, так как это очень перспективное направление, которое должно активно развиваться. Если учесть, что СД 2 типа является одной из основных причин развития диастолической сердечной недостаточности, то полученные результаты позволяют рассматривать назначение эмпаглифлозина как новую эффективную стратегию ее коррекции.

4. Нефропротекция и применение эмпаглифлозина у больных с хронической почечной недостаточностью.

В свете клинического применения ингибиторов SGLT-2 исследователями допускалось, что данный класс препаратов будет негативно влиять на функцию почек. Однако исследование EMPA REG OUTCOME продемонстрировало значимое снижение (на 39%) прогрессирования нарушения функции почек в виде уменьшения частоты впервые выявленной макро-

альбуминурии (на 38%), случаев удвоения уровняывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин (на 44%), а также частоты начала гемодиализа (на 55%).

Важно отметить, что в процессе 3-х летней терапии были получены данные о нефропротективных свойствах эмпаглифлозина. Кроме того, эксперты подняли вопрос, касающийся ограничения приема препарата при СКФ < 45 мл/мин, что обусловлено утратой сахароснижающего эффекта при таком уровне фильтрации в почках. Несмотря на то, что при СКФ <45 мл/мин целый ряд таких плейотропных эффектов эмпаглифлозина, как снижение гиперурикемии и альбуминурии сохраняется, в инструкции к препарату предусмотрено ограничение по его применению у такой категории пациентов.

5. Другие аспекты безопасности применения эмпаглифлозина.

По мнению экспертов, исследование EMPA-REG OUTCOME снизило степень настороженности по безопасности эмпаглифлозина, в том числе и по лекарственному взаимодействию с сопутствующей терапией. Продемонстрированный в исследовании благоприятный профиль безопасности, а также наличие таких побочных явлений, как генитальная инфекция (до 10% у женщин) и учащение мочеиспускания, в целом не ограничивают использование препарата в широкой клинической практике.

6. Перспективы применения эмпаглифлозина у разных групп пациентов и изменения стандартов терапии.

Эксперты обратили внимание на исторические факты: исследование 4S изменило отношение к статинам, были внесены соответствующие изменения в международные руководства. Исследование HOPE изменило отношение к антигипертензивной терапии. Исследование EMPA-REG OUTCOME, несомненно, повлияет на подходы к лечению пациентов с СД 2 типа. Эксперты сделали серьезный и убедительный акцент на том, что выбор в пользу эмпаглифлозина позволяет воздействовать не только на компенсацию углеводного обмена, но и на сердечно-сосудистый прогноз.

В связи с этим оптимальной группой для назначения эмпаглифлозина являются больные СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском или сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе. Может ли эмпаглифлозин повлиять негативно на пациентов с СД 2 типа без артериальной гипертензии? Исходно АД хорошо контролировалось как в группах, принимавших эмпаглифлозин, так и в группе плацебо. Таким образом, у пациентов с СД 2 типа и нормальным уровнем АД нет противопоказаний к применению эмпаглифлозина.

Эксперты высказали общее мнение, что не следует ждать результатов других исследований, так как есть пациенты, которые уже сейчас могут получить максимальную выгоду от назначения эмпаглифлозина. Тем более, что Российская ассоциация эндокринологов рекомендует ингибиторы SGLT-2 как альтернативный выбор на старте в монотерапии СД2. В настоящее время значительная часть пациентов умирает на стадии метаболического сердечно-сосудистого синдрома. Можно ли рассчитывать на то, что эмпаглифлозин будет рассматриваться в качестве первичной профилактики? Теоретически, по демонстрируемым эффектам препарата, нельзя исключать такую возможность. Однако необходимо исследование, которое подтвердит положительное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при раннем назначении, на этапе предиабета. По мнению некоторых экспертов при положительных результатах такого исследования эмпаглифлозин должен стать средством «по диагнозу» при отсутствии противопоказаний (как, например, при диагнозе ишемическая болезнь сердца любым врачом рутинно, при отсутствии противопоказаний, назначаются аспирин и статины).

И чем раньше будет назначен препарат, тем на лучший прогноз можно рассчитывать.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было признано, что:

1. Исследование EMPA-REG OUTCOME, в котором участвовали 7020 пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, на настоящий момент времени является единственным завершенным исследованием, доказавшим существенное положительное многофакторное влияние препарата из группы SGLT-2 эмпаглифлозина на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и общую смертность.

2. Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по сердечной недостаточности [2], где были проанализированы данные по 4687 пациентам, принимавшим эмпаглифлозин, показал: у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности, эмпаглифлозин значительно уменьшил частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности.

3. Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по функции почек показал: повышение уровня СКФ по сравнению с группой плацебо при терапии эмпаглифлозином средней продолжительностью 2,6 лет, и снижение скорости прогрессирования поражения почек.

4. Данные по снижению сердечно-сосудистых рисков применимы для дозировок эмпаглифлозина 10 и 25 мг.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было принято решение:

1. Создать рабочую группу из членов Российской Ассоциации эндокринологов, общероссийской организации РОПНИЗ, Российского кардиологического общества (РКО) (определить руководителя рабочей группы, кратность совещаний), равнопредставленную участниками всех ассоциаций.

2. Рабочей группе разработать внесение дополнений/изменений в 8-м выпуске клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»:

- определить критерии выбора группы пациентов, которые могут получить максимальную пользу от назначения эмпаглифлозина;

- определить позицию класса ингибиторов SGLT-2 с пометкой о препаратах, доказавших свое влияние на конечную точку в ходе рандомизированных отдельных исследований, направленных на сердечно-сосудистые исходы;

3. Компании-производителю со стороны рабочей группы рекомендовано подготовить программу/серию образовательных мероприятий для врачей, в том числе терапевтов, с целью изучения долгосрочного эф-

фекта эмпаглифлозина (снижение сердечно-сосудистого риска, общей смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) и изучения нежелательных явлений в реальной клинической практике. Компании-производителю рекомендовано содействовать проведению исследований по изучению механизма действия препарата эмпаглифлозин и эффективности препарата эмпаглифлозин у пациентов с преддиабетом/метаболическим синдромом.

Конфликт интересов. Совет экспертов проведен при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

Disclosures. The sponsorship of Boehringer Ingelheim took place during the experts' council.

References / Литература

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPA REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. 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 Jan 26. [Epub ahead of print]

Поступила 15.04.2016

Принята в печать: 19.04.2016