DOI: 10.31082/1728-452X-2018-192-6-30-32
УДК 616.379-008.64:615.038

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPA-REG OUTCOME

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.К. ДОСАНОВА
Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан

Базарбекова Р.Б.

В статье представлены итоги международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME - для класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), в котором изучались эффективность и профиль безопасности сахароснижающего препарата эмпаглифлозин.

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

Для цитирования: Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME // Медицина (Алматы). – 2018. - №6 (192). – С. 30-32

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

EMPA-REG OUTCOME ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.К. ДОСАНОВА
Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы қ., Қазақстан Республиқасы

Мақалада халықаралық көп орталық сынақ EMPA-REG OUTCOME - зерттеу үшін сынып тежегіштерін натрий-глюкоза контранспортер 2-ші типті ингибиторлары (SGLT2) зерттелді тиімділігі мен қауіпсіздігі қантты азайту препараттың эмпаглифлозин.

Негізгі сөздер: эмпаглифлозин; қант диабеті 2-ші типті; жүрек-қан тамырлары сырқаттанушылық пен өлім, клиникалық сынақ EMPA-REG OUTCOME.

S U M M A R Y

RESULTS OF THE STUDY EMPA-REG OUTCOME

RB BAZARBEKOVA, AK DOSANOVA
Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan

The article presents the results of the international multicentre study EMPA-REG OUTCOME - the study for the class of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, which examined the efficacy and safety of a glucose-lowering drug, empagliflosin.

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

For reference: Bazarbekova RB, Dosanova AK. Results of the study EMPA-REG OUTCOME. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2018;6(192): 30-32 (In Russ.) DOI: 10.31082/1728-452X-2018-192-6-30-32

Контакты: Базарбекова Римма Базарбековна, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии КазМУНО, г. Алматы. e-mail: avek@bk.ru

Contacts: Rimma B. Bazarbekova, Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c. e-mail: avek@bk.ru

Поступила: 12.04.2018

Сахарный диабет 2 типа (СД2) - тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, представляющее собой независимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистых осложнений.

По данным Всемирной Федерации Диабета (IDF) в 2017 г., сахарным диабетом (СД) в мире страдает примерно 8% населения, в Казахстане предположительно распространенность СД составляет 855,138 (6,9% населения) [1]. В то же время согласно данным Национального Регистра в Республике Казахстан официально зарегистрировано 293 171 человек с СД (1,7% населения). Нами же при проведении кросс-секционного эпидемиологического исследования "NOMAD", результаты которого опубликованы в 2017 г., распространенность одного только СД2 среди взрослого населения в Казахстане составляет 8,2% [3].

На сегодняшний день СД2 рассматривают как сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), хронической болезни почек (ХБП) и др.

Так, около 80% больных СД2 имеют АГ, 50–75% - диастолическую дисфункцию, 12–22% - хроническую сердечную недостаточность (ХСН), 40-50% - ХБП. Смертность от ИМ среди больных с СД2 в 1,5–2 раза выше, чем среди людей без диабета [4, 5].

В настоящее время доказано существование четкой взаимосвязи между ССЗ и гипергликемией.

По данным Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology (EASC)) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the study of diabetes (EASD)), повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза. При этом с высоким уровнем доказательности выявлено сильное негативное влияние постпрандиальной гликемии, превышающей 11,1 ммоль/л. В то же время снижение этого показателя всего лишь на 2 ммоль/л снижает риск смертельного исхода при СД на 20–30% [4, 6].

На связь гипергликемии с ССЗ указало также исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). При этом было показано, что снижение гликированного гемоглобина

(НвА1с) лишь на 1% снижает риск любого клинического исхода на 12%, микрососудистых событий - на 25%. Причем, одновременное снижение гликемии и АГ уменьшало риск развития любого осложнения на 24%, смерти от поздних осложнений СД - на 37%, микрососудистых - на 37%, ОНМК - на 44% [2].

Помимо гипергликемии причинами сердечно-сосудистой смертности при СД являются также гипогликемия, лабильность гликемии, автономная нейропатия, миокардиодистрофия с гипертрофией кардиомиоцитов, накопление гликогена, большое количество незрелых эластических волокон и др. [4].

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с СД2 и высоким риском ССЗ в среднем на 12 лет ниже, чем в общей популяции. В этой связи чрезвычайно актуальным является вопрос о возможности профилактики сердечно-сосудистых осложнений при диабете.

С учетом вышеизложенного большой интерес приобретают результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которое было проведено в соответствии с требованиями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). По правилам FDA необходимым условием для присутствия сахароснижающего препарата на рынке США должны быть доказательства его кардиоваскулярной безопасности.

EMPA-REG OUTCOME - исследование для класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2), в котором изучались эффективность и профиль безопасности сахароснижающего препарата эмпаглифлозин. Гипогликемизирующий эффект препарата обусловлен его способностью подавлять активность фермента SGLT2, обеспечивающего 90% обратного всасывания глюкозы в проксимальных отделах почечных канальцев. Известно, что для СД2 характерен повышенный уровень экспрессии SGLT2, что ведет к гипергликемии. Аналогичные исследования с противодиабетическими препаратами других классов продемонстрировали лишь их нейтральный эффект, то есть только безопасность в отношении больных в отношении сердечно-сосудистого риска.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME было изучено влияние терапии препаратом эмпаглифлозин в сравнении с плацебо на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность у больных СД2 с высоким риском сердечно-сосудистых явлений, получающих стандартную терапию. В исследование были включены 7020 пациентов с СД2 и доказанным диагнозом ССЗ (ранее перенесенный ИМ, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инсульт, облитерирующий атеросклероз периферических артерий), индексом массы тела (ИМТ) ≤45 кг/м^2 и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >30 мл/мин/1,73м^2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы, которые должны были получать эмпаглифлозин в дозах 10 мг или 25 мг в сутки или плацебо на фоне стандартной терапии (в том числе сахароснижающей). В исследовании участвовали 590 центров из 42 стран мира [7].

Первичная комбинированная конечная точка включала случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода (за исключением безболевого инфаркта миокарда) и инсульта без смертельного исхода.

Вторичная конечная точка включала случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода (за исключением безболевого инфаркта миокарда) и инсульта без смертельного исхода и число госпитализаций в связи с нестабильной стенокардией [8].

Таким образом, в конечные точки вошли:

- сердечно-сосудистая смерть;
- инфаркт миокарда без смертельного исхода;
- инсульт без смертельного исхода;
- госпитализация по поводу сердечной недостаточности;
- общая смертность.

Все сердечно-сосудистые и неврологические события были проанализированы и подтверждены независимым комитетом [7].

Дополнительно анализировалось изменение следующих показателей: НвА1с, масса тела, окружность талии, систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений, уровни ЛПНП, ЛПВП, профиль безопасности и переносимость (нежелательные явления).

В исследовании были получены достоверные данные о преимуществах лечения СД2 эмпаглифлозином. В группе принимавших эмпаглифлозин по сравнению с группой плацебо отмечалось снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38%, общей смертности - на 32%, первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) - на 14%, уменьшение количества госпитализаций по поводу ХСН на 35% (важнейший индикатор эффективности лечения) [7].

Отмечался нефропротективный эффект препарата у больных ХБП, хотя в начале исследования допускалось, что данный класс препаратов будет негативно влиять на функцию почек. Исследование EMPA REG OUTCOME продемонстрировало достоверное снижение (на 39%) частоты развития нарушения функции почек и уменьшение частоты впервые выявленной макроальбуминурии (на 38%), снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина (на 46%), снижение частоты начала заместительной почечной терапии (на 55%).

Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по функции почек показал замедление снижения СКФ по сравнению с группой плацебо и снижение прогрессирования ХБП [7].

Изучение вопроса о возможном «класс-эффекте» влияния на сердечно-сосудистый риск не показало сходных результатов по другим препаратам группы SGLT2.

Механизмы влияния препарата эмпаглифлозин на снижение сердечно-сосудистого риска связывают с его возможностью снижать уровень гликемии без стимуляции выработки инсулина, активностью симпатической нервной системы, уменьшать вес и выраженность висцерального ожирения, улучшать состояние липидного спектра, снижать уровень АД и жесткость сосудистой стенки, альбуминурии, гиперурикемии, выраженность окислительного стресса.

По данным исследования EMPA-REG OUTCOME снижение АД, вызванное приемом эмпаглифлозина, не повлекло уменьшения частоты инсульта. Более того, у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, наблюдалось некоторое увеличение частоты встречаемости ОНМК, не достигшее

уровня статистически значимых различий. Важно отметить, что основная часть инсультов случилась после прекращения приема препарата - в период постинтервенционного наблюдения [8].

Таким образом, исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало, что использование эмпаглифлозина в терапии СД2:

1. Снижает риск по первичной комбинированной конечной точке, которая включала случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода на 14%;

2. Снижает риск сердечно-сосудистой смерти на 38%;

3. Увеличивает выживаемость за счет уменьшения общей смертности на 32%;

4. Снижает количество случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35%;

5. Снижает HвA1c без увеличения риска гипогликемии, снижает массу тела и артериальное давление.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке филиала Компании "Action Giobal Communication Limited" на территории РК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Atlas IDF - 8-th edition, 2017. Available from: http://www.diabetesatlas.org

2 Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа. О.Г. Мельникова ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов). – М.: Доказательная диабетология, 2008

3 Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана // Медицина (Алматы). – 2017. - №6/180. – С. 43-51

4 Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Русский медицинский журнал. – 2014. - №13. – С. 954-955

5 Масляева Л.В., Старченко Т.Г. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Материалы Первого всероссийского съезда аритмологов. – М., 2005. – С. 72–74

6 Ryden L., Standl E., Bartnic M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology; Eiropean Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 88–136

7 Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373(22). – P. 2117-2128

8 Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME // Сахарный диабет. – 2016. – №19(2). – С. 181-184

REFERENCES

1 Atlas IDF - 8-th edition, 2017. Available from: http://www.diabetesatlas.org.

2 *Britanskoe prospektivnoe issledovanie sakharnogo diabeta (UKPDS) – rezul'taty 30-letnego nablyudeniya bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. O.G. Mel'nikova FGU Endokrinologicheskiy nauchnyy tsentr Rosmedtekhnologiy (direktor – akademik RAN i RAMN I.I. Dedov).* [British prospective study of diabetes mellitus (UKPDS) - the results of a 30-year observation of patients with type 2 diabetes mellitus. O.G. Melnikova FGU Endocrinology Research Center of Rosmedtechnology (Director - Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences II Dedov)]. Moscow: Evidence-based diabetes; 2008

3 Toktarova NN, Bazarbekova RB, Dosanova AK The prevalence of type 2 diabetes mellitus among the adult population of Kazakhstan. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2017;6(180):43-51 (In Russ.)

4 Ametov AS, Kurochkin IO, Zubkov AA Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2014;13:944-55 (In Russ.)

5 Maslyaeva LV, Starchenko TG *Narushenie ritma i provodimosti serdtsa u bol'nykh s gipertonicheskoy bolezn'yu i soputstvuyushchim sakharnym diabetom 2 tipa. Materialy pervogo vserossiyskogo s"ezda aritmologov* [Disturbance of rhythm and conduction of the heart in patients with hypertensive disease and concomitant type 2 diabetes mellitus. Materials of the first All-Russian congress of arrhythmologists]. Moscow; 2005. P. 72–4

6 Ryden L, Standl E, Bartnic M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology; Eiropean Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007;28(1):88–136

7 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28

8 Resolution of the Intermediate Meeting of the Expert Council on the Results of the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):181-4