

## Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME

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

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

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.

**Key words:** empagliflozin; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; mortality; EMPA-REG OUTCOME trial

**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. На заседании обсуждались результаты завершившегося международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME, посвященного оценке влияния перорального приема 10 мг и 25 мг препарата эмпаглифлозин («Джардинс») на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и высоким кардиоваскулярным риском.

Экспертный совет проходил под председательством директора Института диабета ФГБУ ЭНЦ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Марины Владимировны Шестаковой и при личном участии директора Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессора Сергея Анатольевича Бойцова, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета РМАПО, д.м.н. Татьяны Юльевны Демидовой, международного эксперта, профессора кафедры медицины и кардиологии Научно-исследовательского института Vivit (город Фельдкирх, Австрия) Хайнца Дрекслея, главного врача Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы, профессора д.м.н. Михаила Борисовича Анциферова, доцента кафедры эндокринологии и диабетологии, директора центра обучения «Диабет – образ жизни» международной программы «Диабет», к.м.н. Натальи Альбертовны Черниковой, заведующего отделением неотложной и интервенционной кардиологии Эндокринологического на-

учного центра, д.м.н. Виктора Юрьевича Калашникова, проректора по научной работе Иркутской Государственной медицинской академии постдипломного образования, д.м.н. профессора Константина Викторовича Протасова, доцента кафедры внутренних болезней, заведующей НИЛ диабетологии, заместителя директора по учебной работе Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», д.м.н. Алины Юрьевны Бабенко, заместителя директора по научно-исследовательской работе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, профессора Оксаны Михайловны Драпкиной, заведующего лабораторией эндокринологии, заместителя директора по научной работе Новосибирского института клинической и экспериментальной лимфологии, профессора Вадима Валерьевича Климонтова, начальника 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им С.М.Кирова, д.м.н. Владимира Владимировича Салухова, заведующей кафедрой эндокринологии Института профессионального образования врачей Первого МГМУ, профессора Петуниной Нины Александровны, профессора кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППВ) Новосибирского государственного медицинского университета Рюткиной Людмилы Александровны, заведующей кафедрой эндокринологии Иркутской Государственной медицинской академии, профессора Бардымовой Татьяны Прокопьевны, профессора кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующего кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, д.м.н., профессора Фадеева Валентина Викторовича, руководителя

отдела ангиологии Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», д.м.н. профессора Карпова Юрия Александровича.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME были доложены профессором Х. Дрекслем. В исследовании были получены достоверные данные о преимуществах, полученных в группе больных СД2, получавших лечение эмпаглифлозином в сравнении с группой пациентов на плацебо: в группе на эмпаглифлозине через 3 года лечения отмечалось 38%-процентное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо, 32%-процентное снижение общей смертности, 14%-процентное снижение первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов), 35%-процентное уменьшение количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности. Подобные результаты получены впервые при исследовании сахароснижающих препаратов и сопоставимы разве что с таковыми при исследовании антиагрегантов, ингибиторов АПФ и статинов.

Дискуссии предшествовали доклады Т.Ю. Демидовой и О.М. Драпкиной, которые с позиции эндокринолога и кардиолога представили новейшие сведения, касающиеся актуальности проблемы СД2 и его вклада в сердечно-сосудистую патологию, обоснование необходимости формирования интегративного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска совместными усилиями врачей обеих специальностей,

В дополнение С.А. Бойцов отметил, что существует группа неинфекционных заболеваний, имеющих характер современной эпидемии, которые только в нашей стране дают около 50% смертей. Эта группа включает такие заболевания, как сердечно-сосудистые, бронхолегочные, онкологические, СД2. При этом вклад СД в структуру сердечно-сосудистой 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 ходе состоявшейся дискуссии и обмена мнениями были обсуждены следующие вопросы.

### **Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME следует признать неожиданными и впечатляющими**

Эксперты-кардиологи отметили, что их весьма впечатлили огромные преимущества, которые показала терапия эмпаглифлозином, и его влияние на снижение сердечно-сосудистой и общей смертности настолько велико, что является совершенно несоизме-

римым с сахароснижающим действием препарата. Эксперты-эндокринологи обратили особое внимание на то, что эмпаглифлозин, согласно результатам исследования, показал у пациентов множество положительных клинических и прогнозных эффектов на фоне приема препаратов, которые сами по себе приносят значимую и доказанную пользу для снижения сердечно-сосудистого риска (статины, ингибиторы АПФ, антиагреганты).

### **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, лежавшие в основе их воздействия 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 АД, вызванное приемом эмпаглифлозина, не повлекло уменьшения частоты инсульта. Более того, у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, состоялось некоторое увеличение встречаемости острых нарушений мозгового кровообращения, не достигшее уровня статистически значимых различий. Был отмечен тот факт, что основная часть инсультов случилась после прекращения приема препарата, в период постинтервенционного наблюдения.

Возможно, механизмы, определившие снижение сердечно-сосудистой смертности, связаны с влиянием на сердечную недостаточность (СН), вероятны и другие плейотропные эффекты. Некоторые эксперты высказали гипотезу, что кардиопротективные свойства эмпаглифлозина, по-видимому, – следствие скорее ангиопротекции, нежели антигипергликемических или антигипертензивных свойств препарата. Однако и это предположение опровергается отсутствием достоверного снижения риска ИМ 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 механизма – 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 подчеркивали,

что в группе сравнения пациенты получали стандартную терапию, направленную на снижение, в том числе, сердечно-сосудистых осложнений, однако только в группе эмпаглифлозина сердечно-сосудистая и общая смертность достоверно снизились.

Кроме того, поднимался вопрос о возможном «класс-эффекте» влияния препаратов этого класса на сердечно-сосудистый риск. Однако данные мета-анализов по другим препаратам SGLT 2 типа 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 гликемию, снижение АД и веса, но не снижение сердечно-сосудистой и общей смертности.

### **Влияние эмпаглифлозина на развитие и течение хронической сердечной недостаточности**

Госпитализация по поводу СН является важнейшим индикатором эффективности лечения. По результатам субанализа, посвященного исследованию СН, количество госпитализаций достоверно снизилось в группе пациентов, не имевших исходно СН, и снижалось в группе с СН в анамнезе. Этот результат обращает на себя внимание. Эксперты отметили необходимость новых исследований, касающихся СН в этой группе пациентов при лечении эмпаглифлозином, так как это очень перспективное направление, которое должно активно развиваться. Если учесть, что СД2 является одной из основных причин развития диастолической СН, то полученные результаты позволяют рассматривать назначение эмпаглифлозина как новую эффективную стратегию ее коррекции.

### **Нефропротекция и применение эмпаглифлозина у больных с хронической болезнью почек**

В начале клинического применения ингибиторов SGLT2 исследователями допускалось, что данный класс препаратов будет негативно влиять на функцию почек. Однако исследование EMPA REG OUTCOME продемонстрировало достоверное снижение на 39% развития нарушения функции почек и уменьшения частоты впервые выявленной макроальбуминурии на 38%, снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%, снижение частоты начала заместительной почечной терапии на 55%.

Важно отметить, что в процессе 3-летней терапии были получены данные о нефропротективных свойствах эмпаглифлозина. Кроме того, эксперты подняли вопрос, касающийся ограничения приема препарата при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что обусловлено утратой сахароснижающего эффекта при таком уровне фильтрации в почках. Несмотря на то, что при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> целый ряд таких плейотропных эффектов эмпаглифлозина, как снижение гиперурикемии, альбуминурии сохраня-

ется, в инструкции к препарату предусмотрено ограничение по его применению у такой категории пациентов.

### **Другие аспекты безопасности применения эмпаглифлозина**

По мнению экспертов, исследование EMPA-REG Outcome снизило градус 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 учащенные мочеиспускания, в целом не ограничивают использование препарата в широкой клинической практике.

### **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 СД2. 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 СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском или сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе. Может ли эмпаглифлозин повлиять негативно на пациентов с СД2 без АГ? Исходно АД хорошо контролировалось как в группах, принимавших эмпаглифлозин, так и в группе плацебо. Таким образом, у пациентов с СД2 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 SGLT2 как альтернативный выбор на старте в монотерапии СД2. В настоящее время значительная часть пациентов умирает на стадии предиабета, имея высокие сердечно-сосудистые риски. 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 ИБС – аспирин и статины назначаются любым врачом, какой бы специальности он ни был, при отсутствии противопоказаний).

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 СД2 и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, на настоящий момент времени является единственным завершенным исследованием, доказавшим существенное положительное многофакторное влияние препарата из группы SGLT2 эмпаглифлозина на риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и на общую смертность;
2. субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по сердечной недостаточности, где были проанализированы данные по 4687 пациентов, принимавших эмпаглифлозин, показал: у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности, эмпаглифлозин достоверно уменьшил показатель госпитализации по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности;
3. субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME по функции почек показал замедление снижения скорости клубочковой фильтрации по сравнению с группой плацебо при терапии эмпаглифлозином средней продолжительностью 2,6 лет и снижение прогрессирования хронической болезни 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 «Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), Российского кардиологического общества (РКО) (определить руководителя рабочей группы, кратность совещаний), равнопредставленную участниками всех ассоциаций.
2. Рабочей группе разработать внесение дополнений/изменений в 8-й выпуск 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 эффекта эмпаглифлозина (снижение сердечно-сосудистого риска, общей смертности, госпитализации по СН) 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 предиабетом/метаболическим синдромом.

### Список литературы | References

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
2. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):90-100. doi: 10.1177/1479164114559852.
3. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-384. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
4. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-113. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508. doi: 10.1172/JCI72227.
6. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, 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(12):1180-1193. doi: 10.1111/dom.12572.

### Цитировать:

Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №2. — С.181-184. doi: 10.14341/DM2004156-61

### To cite this article:

The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):181-184. doi: 10.14341/DM2004156-61