

# Влияние новых противодиабетических препаратов на сердечно-сосудистую систему

Stefano Del Prato and Benjamin M. Scirica

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний остаётся основной целью больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Хотя влияние строгого контроля гликемии на риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остаётся спорным<sup>1</sup>, значительное внимание уделяется безопасности новых сахароснижающих препаратов и их защитному потенциалу в отношении сердечно-сосудистой системы (ССС). Результаты исследования влияния пиоглитазона на ССС (часть исследований PROactive<sup>2</sup>) по первичной точке оказались неубедительными, хотя по предварительно установленным вторичным конечным точкам был показан протективный эффект. Исследования гларгина<sup>3</sup> (аналог инсулина) и ингибиторов DPP4 – саксаглиптина<sup>4</sup>, алоглиптина<sup>5</sup> и ситаглиптина<sup>6</sup> показали, что эти препараты в целом безопасны для ССС, однако их терапевтический эффект не превышает таковой у плацебо. Ингибиторы SGLT2 и агонисты GLP1-рецепторов, напротив, оказались не только безопасны для ССС, но и эффективны. В исследовании EMPA-REG OUTCOME<sup>7</sup>, где изучалась эффективность эмпаглифлозина (ингибитора SGLT2) у пациентов с СД2 до начала проявлений ССЗ, было показано значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых патологий, общей смертности и госпитализаций из-за сердечной недостаточности. В исследовании ликсисенатида (агониста GLP1-рецепторов) у пациентов с СД2 и недавним острым коронарным синдромом (ОКР), была показана его безопасность, но не было выявлено какого-либо положительного влияния на ССС<sup>8</sup>. Тем не менее, исследования LEADER<sup>9</sup> и SUSTAIN-6<sup>10</sup> показали, что такие агонисты GLP1-рецепторов, как лираглутид и семаглутид, оказывают благоприятное воздействие на ССС и это может иметь клиническое значение в тактике ведения больных СД2.

## Исследования эффектов сахароснижающих препаратов на ССС

Исследование	Сахароснижающий препарат	ОР	95% ДИ	Влияние на ССС (исход)*	Значение P <sup>†</sup>
PROactive <sup>2</sup>	Пиоглитазон	0.84	0.72–0.98	↔	0.02
ORIGIN <sup>3</sup>	Инсулин гларгин	1.02	0.94–1.11	↔	НЗ
SAVOR-TIMI 53 <sup>4</sup>	Саксаглиптин	1.00	0.89–1.12	↔	НЗ
EXAMINE <sup>5</sup>	Алоглиптин	0.96	0.80–1.15	↔	НЗ
TECOS <sup>6</sup>	Ситаглиптин	0.99	0.89–1.11	↔	НЗ
EMPA-REG <sup>7</sup>	Ликсисенатид	0.86	0.74–0.99	↔	0.038
ELIXA <sup>8</sup>	Эмпаглифлозин	1.02	0.89–1.17	↔	НЗ
LEADER <sup>9</sup>	Лираглутид	0.87	0.78–0.97	↔	0.01
SUSTAIN-6 <sup>10</sup>	Семаглутид	0.74	0.58–0.95	↔	0.02 <sup>†</sup>

\*Для исследования PROactive показана основная вторичная конечная точка (совокупность смерти от всех причин, нефатального ИМ и нефатального инсульта); для всех других испытаний показана первичная конечная точка (определение указано в таблице ниже). Исследуемый препарат VS плацебо в дополнение к стандартной терапии. Исследование эффективности для первичных результатов не предусмотрено или проводилось с поправкой на множественные сравнения.

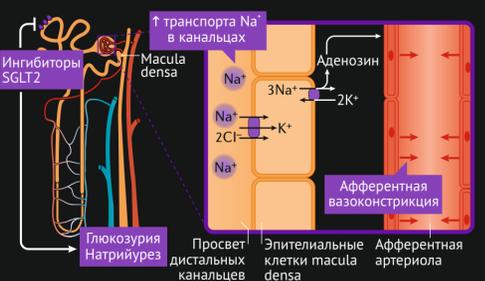
Препарат	Клиническое исследование	Пациенты (n)	Характеристики пациентов	Наблюдение (годы)	Первичная конечная точка
<b>Глитазоны</b>					
Пиоглитазон	PROactive <sup>2</sup>	5,328	СД2 с ССЗ в анамнезе	2.8*	Совокупность общей летальности, нефатального ИМ, инсульта, ОКС, реваскуляризации, ампутации
<b>Аналоги инсулина</b>					
Гларгин	ORIGIN <sup>3</sup>	12,537	НГН, НТГ, СД2 и факторы риска ССЗ	6.2 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта
<b>Ингибиторы DPP4</b>					
Саксаглиптин	SAVOR-TIMI 53 <sup>4</sup>	16,492	СД2 с ССЗ или факторы риска ССЗ в анамнезе	2.1 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта
Алоглиптин	EXAMINE <sup>5</sup>	5,380	СД2 с ОКС за последние 15-90 дней до рандомизации	1.5 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта
Ситаглиптин	TECOS <sup>6</sup>	14,671	СД2 с ССЗ в анамнезе	3.0 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта, нестабильной стенокардии
<b>Ингибиторы SGLT2</b>					
Эмпаглифлозин	EMPA-REG OUTCOME <sup>7</sup>	7,020	СД2 с ССЗ в анамнезе	3.1 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта
<b>Агонисты GLP1-рецепторов</b>					
Ликсисенатид	ELIXA <sup>8</sup>	6,068	СД2 с ОКС за последние 180 дней до скрининга	2.1 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта, нестабильной стенокардии
Лираглутид	LEADER <sup>9</sup>	9,340	СД2 в возрасте ≥50 лет с ССЗ в анамнезе или в возрасте ≥60 лет с ≥1 фактором риска ССЗ	3.8 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта
Семаглутид	SUSTAIN-6 <sup>10</sup>	3,297	СД2 в возрасте ≥50 лет с ССЗ в анамнезе или в возрасте ≥60 лет с ≥1 фактором риска ССЗ	2.1 <sup>‡</sup>	Совокупность смертности от ССЗ, нефатальных ИМ и инсульта

\*Среднее. <sup>‡</sup>Медиана.

## Потенциальные механизмы протективного действия различных сахароснижающих препаратов на ССС

### Кардиоренальная протекция

Скорость клубочковой фильтрации и внутриклубочковое давление поддерживаются благодаря регуляции афферентной артериолы путём транспорта Na<sup>+</sup> от проксимальных канальцев к дистальной и к macula densa, где высвобождение аденозина приводит к вазоконстрикции афферентных артериол (механизм канальцево-клубочковой обратной связи – ККОС). При диабете усиление реабсорбции глюкозы и Na<sup>+</sup> в проксимальных канальцах за счёт увеличения активности SGLT2 ослабляет транспорт Na<sup>+</sup> в дистальные канальцы и macula densa, затрудняя ККОС. Уменьшение высвобождения аденозина приводит к вазодилатации афферентных артериол, гиперфильтрации и повышению внутриклубочкового давления. Ингибирование SGLT2 блокирует реабсорбцию Na<sup>+</sup>, усиливает транспорт Na<sup>+</sup> в дистальные канальцы и восстанавливает ККОС, при этом нормализует тонус афферентных артериол и снижает внутриклубочковое давление<sup>11</sup>. Также почки могут защищать увеличение поступления кислорода к ним за счёт увеличения гематокрита и улучшение энергоснабжения бла-



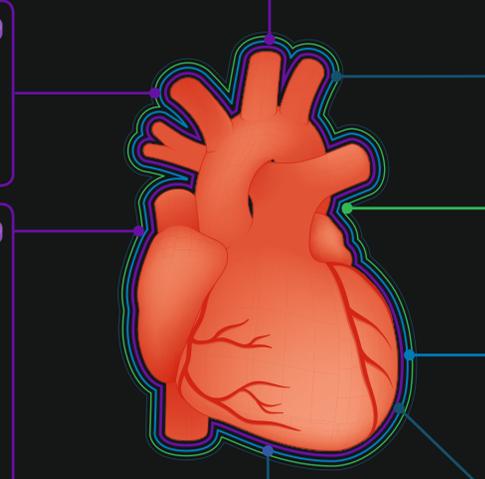
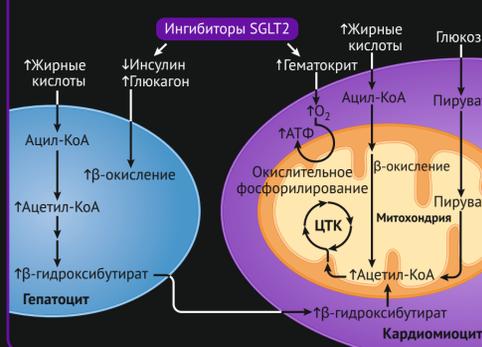
годаря большей доступности β-гидроксibuтирата. Улучшение функции почек и уменьшение альбуминурии может способствовать снижению артериального давления, уменьшению ригидности артерий и, следовательно, сердечной постнагрузки, а также улучшать водно-солевой гомеостаз и объём циркулирующей жидкости, улучшая гемодинамику<sup>11</sup>.

### Снижение ОЦК

Ингибиторы SGLT2 увеличивают экскрецию глюкозы с мочой, что связано с повышением осмотического диуреза и уменьшением объёма циркулирующей жидкости. Одновременное усиленное высвобождение эритропоэтина может способствовать повышению гематокрита и поступления кислорода к сердцу<sup>12</sup>.

### Метаболический сдвиг

Ингибиторы SGLT2 повышают уровень глюкагона и снижают уровень инсулина в плазме, что, в свою очередь, усиливает окисление жирных кислот и продукцию кетоновых тел (β-гидроксibuтирата) в печени. В митохондриях кардиомиоцитов β-гидроксibuтират превращается в ацетил-CoA, который поступает в ЦТК для окислительного фосфорилирования. Показано, что β-гидроксibuтират является более эффективным энергетическим субстратом для сердца, чем глюкоза или жирные кислоты за счёт более эффективного окисления митохондриального кофермента Q и повышения свободной энергии гидролиза АТФ<sup>13</sup>.



### Снижение массы тела

Ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин) и агонисты GLP1-рецепторов (лираглутид и семаглутид) способствуют снижению массы тела. Ингибиторы SGLT2 снижают потребление энергии (может препятствовать потере массы тела). Агонисты GLP1-рецепторов снижают аппетит и сытость. Ингибиторы SGLT2 снижают экскрецию глюкозы и потерю калорий. Агонисты GLP1-рецепторов снижают липолиз в жировой ткани.

### Ослабление воспаления

СД2 связан с повышенным окислительным стрессом и неспецифическим воспалением, возникающим в результате резистентности к инсулину, гипергликемии, гиперлипидемии, ожирения, центрального ожирения, НАЖБП и НАСГ. Воспаление может ухудшить чувствительность к инсулину и функционирование β-клеток (см. рисунок), а также повысить риск ССЗ. Противодиабетические средства, обеспечивающие улучшение одного или нескольких подобных состояний, могут ослабить окислительный стресс и воспаление. Ингибиторы SGLT2 и агонисты GLP1-рецепторов способны оказывать прямое противовоспалительное действие.



### Улучшение липидного профиля

Связано с ↑ чувствительности к инсулину, ↑ уровня ЛПЛ и ингибированием аполипопротеина C-III<sup>13</sup>.

### Снижение артериального давления

• Лираглутид и семаглутид повышают экскрецию натрия с мочой.  
• Эмпаглифлозин повышает экскрецию натрия и глюкозы с мочой, усиливает осмотический диурез. Также определённую роль могут играть и другие механизмы, такие как выведение ангиотензина и/или альдостерона, снижение активности симпатической нервной системы, повышение гемоглобина с повышением влияния нитрозогемоглобина.

### Улучшение гликемического контроля



## Терапевтический потенциал

Потенциальные терапевтические эффекты сахароснижающих препаратов с доказанным положительным влиянием на ССС

	Инсулин	Метформин	Пиоглитазон	Ингибиторы DPP4	Эмпаглифлозин	Лираглутид	Семаглутид
Общая летальность	↔	↓	↔	↔	↔	↓	↔
Артериальное давление	↔/↑	↔	↓	↓	↓	↓	↓
Масса тела	↔	↓	↔	↔	↓	↓	↓
Переломы костей	НД	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Смертность от ССЗ	↔	↓	↔	↔	↓	↓	↓
Влияние на ССС (исход)*	↔	-	↓	↔/↓	↓	↓	↓
Удержание жидкости	↑	↔	↑	↔	↓	↔	↔
Снижение уровня глюкозы	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑
Холестерин ЛПВП	↔/↓	↔	↑	↔	↑	↔	↔
Сердечная недостаточность	↔/↑	↔	↑	↔/‡	↓	↔	↔
Чувствительность к инсулину	↔	↑	↑↑	↔	↑	↑	↑
Холестерин ЛПНП	↔	↔/↓	↔	↔/↓	↑	↓	↓
Инфаркт миокарда	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Прогресс заболеваний почек	↔	↔/↓	↓	↔/↓	↓	↓	↓
Инсулыт	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔

Оценка получена из исследований 2–10, 14–16.  
↓ снижение; ↑ увеличение; ↔ нет изменений; НД – нет данных.  
\*Совокупность смертности от ССЗ, нефатального ИМ и нефатального инсульта.  
‡ Ситаглиптин (TECOS) <sup>†</sup>Алоглиптин (EXAMINE<sup>5</sup>) <sup>‡</sup>Саксаглиптин (SAVOR-TIMI 53<sup>4</sup>).  
Адаптировано из Scherthner, G. & Scherthner, G. H. Herz 41, 208–216 (2016)

## Направления будущих исследований

Открытие сахароснижающих препаратов, улучшающих результат лечения для ССС, вероятно, изменит парадигму лечения пациентов с СД2 и высоким риском развития ССЗ<sup>17</sup>. Хотя механизмы, посредством которых ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов GLP1 улучшают результат лечения для ССС, остаются неопределёнными, подобные положительные эффекты вряд ли будут опосредованы снижением уровня глюкозы. Текущие и планируемые исследования этих препаратов могут помочь определить точные механизмы их действия и оценить их потенциальную пользу для других групп пациентов. Кроме того, результаты исследования этих препаратов в различных популяциях позволят оценить их потенциальное влияние на ССС даже у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний и/или сахарного диабета.

## Список сокращений

ОКС – острый коронарный синдром; CCL2 – СС-хемокин 2; CCL3 – СС-хемокин 3; ССС – сердечно-сосудистая система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; CXCL8 – СХС-хемокин 8; DPP4 – дипептидил-пептидаза 4; GLP1 – глюкагоноподобный пептид 1; НГН – нарушенная гликемия натощак; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; IL-1β – интерлейкин-1β; IL-1RA – антагонист рецептора IL-1; ЛПЛ – липопротеинлипаза; ИМ – инфаркт миокарда; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; НЗ – не значимо; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; TNF – фактор некроза опухоли, ОЦК – объём циркулирующей крови.

## Список источников

- Buehler, A. M. et al. Cardiovasc. Ther. 31, 147–160 (2013).
- Dormandy, J. A. et al. Lancet 366, 1279–1289 (2005).
- ORIGIN Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 367, 319–328 (2012).
- Scirica, B. M. et al. N. Engl. J. Med. 369, 1317–1326 (2013).
- White, B. et al. N. Engl. J. Med. 369, 1327–1335 (2013).
- Green, J. B. et al. N. Engl. J. Med. 373, 232–242 (2015).
- Zinman, B. et al. N. Engl. J. Med. 373, 2117–2128 (2015).
- Pfeffer, M. A. et al. N. Engl. J. Med. 373, 2247–2257 (2015).
- Marso, S. P. et al. N. Engl. J. Med. 375, 311–322 (2016).
- Marso, S. P. et al. N. Engl. J. Med. 375, 1834–1844 (2016).
- Heerspink, H. J. et al. Circulation 134, 752–772 (2016).
- Ferrannini, E. et al. Diabetes Care 39, 1108–1114 (2016).
- Nagashima, K. et al. J. Clin. Invest. 115, 1323–1332 (2005).
- Scherthner, G. & Scherthner, G. H. Herz 41, 208–216 (2016).
- DeFronzo, R. A. et al. Diabetes Care 39, 429–442 (2016).
- Inzucchi, S. E. et al. Diabetologia 58, 429–442 (2015).
- Avogaro, A. et al. Cardiovasc. Diabetol. 15, 111 (2016).

## Дополнительная литература

- Love, D. et al. Curr. Diab. Rep. 16, 94 (2016).
- Schnell, O. et al. Cardiovasc. Diabetol. 15, 139 (2016).
- Holman, R. R. et al. Lancet 383, 2008–2017 (2014).
- Scherthner, G. et al. Clin. Ther. 38, 288–298 (2016).
- Fisher, M. et al. Diabetes Care 39, 335–342 (2016).
- White, W. B. et al. Ann. Rev. Med. 67, 245–260 (2016).
- Abdul-Ghani, M. et al. Diabetes Care 39, 717–725 (2016).

## Affiliations

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Via Paradisa 2, 56126 Pisa, Italy (S.D.P.). Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115, USA (B.M.S.).

## Author disclosures

S.D.P. has received research support from Merck Sharpe & Dohme, Novartis, and Novo Nordisk; and honoraria for consultancy from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co, GlaxoSmithKline, Hanmi Pharmaceuticals, Intarcia, Janssen Pharmaceuticals, Merck Sharpe & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, and Takeda Pharmaceuticals. B.M.S. has received research grants via the TIMI Study and Brigham and Women's Hospital from AstraZeneca, Eisai, and Poxel; consulting fees from AstraZeneca,

Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Covance, Dr. Reddy's Laboratory, Elsevier Practice Update Cardiology, GlaxoSmithKline, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, and St. Jude Medical; and has equity in Health[at]Scale.

## Acknowledgements

Supported by an educational grant from Novo Nordisk. The poster content is peer reviewed, editorially independent, and the sole responsibility of Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. Edited by Irene Fernández-Ruiz; designed by Vicky Summersby. © 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved. http://www.nature.com/nrcardio/posters/antidiabetics