



Метаболические нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 на сердечно-сосудистые исходы

В ходе научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями», которая состоялась 7 ноября 2024 г., особое внимание было уделено снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в частности, путем назначения определенных групп сахароснижающих препаратов. Вопросам влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа был посвящен доклад профессора, заведующего кафедрой эндокринологии Российского университета медицины, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, д.м.н., заслуженного врача России Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА.



На сегодняшний день для подавляющего большинства взрослых пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) считается уровень менее 7%. Однако, согласно данным ряда исследований, только 40–70% больных достигают таких показателей на фоне лечения. С недостижением цели терапии СД 2 типа связаны различные факторы, включая позднее начало и/или отсутствие интенсификации лечения^{1,2}.

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета указывается, что улучшение гликемического контроля вносит наибольший вклад в снижение абсолютного риска развития осложнений у пациентов с СД 2 типа. Следовательно, ключевой задачей лечения является достижение и поддержание гликемического контроля в долгосрочной перспективе³.

Для решения этой задачи применяются разные классы сахаросни-

жающих препаратов. Так, в современной клинической практике широко используются препараты с инсулинзависимым механизмом действия, повышающие чувствительность клеток к инсулину (метформин, тиазолидиндионы), улучшающие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, меглитиниды), замещающие инсулин (препараты инсулина), а также препараты с инсулиннезависимым

¹ Gakidou E., Mallinger L., Abbott-Klafter J., et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. Bull. World Health Organ. 2011; 89 (3): 172–183.

² De Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Bradley C., et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014; 80 (1): 47–56.

³ Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018; 41 (12): 2669–2701.



Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

механизмом действия (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2)). Механизм действия последних основан на селективной блокаде НГЛТ-2, что приводит к торможению почечной реабсорбции глюкозы.

В связи с высокой частотой встречаемости диабетических осложнений, прежде всего сердечно-сосудистых, в рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2024 г. в качестве основной цели применения лекарственных препаратов у пациентов с СД 2 типа помимо поддержания гликемии и массы тела признано снижение кардиоренального риска. У лиц с выявленными факторами риска или высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек предпочтение отдается ингибиторам НГЛТ-2. При этом у больных СД 2 типа с высоким риском развития кардиоренальных явлений ингибиторы НГЛТ-2 рассматриваются в качестве препаратов первой линии терапии⁴.

Известно, что на тяжесть течения СД 2 типа, а также на развитие кардиоренальных осложнений во многом влияют сопутствующие состояния, имеющие единый патогенетический механизм^{5, 6}. В последнее время растет доказательная база о перекрестной патофизиологии инсулинорезистентности, СД 2 типа, неалкогольной жировой

болезни печени, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний и др. Поэтому очевидно, что при лечении пациентов с СД 2 типа необходимо использовать лекарственные средства, обладающие не только выраженным сахароснижающим, но и кардиоренотективным эффектом, а также доказавшие безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы.

В российской клинической практике для лечения СД 2 типа с успехом используется ингибитор НГЛТ-2 ипраглифлозин (препарат Суглат®).

В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность препарата Суглат® в отношении улучшения гликемического контроля и показателей липидного спектра. Так, на фоне применения ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и атерогенной дислипидемией отмечено выраженное снижение уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также повышение уровня липопротеинов высокой плотности⁷.

Согласно результатам исследования по оценке эффективности ипраглифлозина в снижении уровня ЛПНП у пациентов с СД 2 типа, в группе, получавшей ипраглифлозин, наблюдалось статистически значимое снижение показателя относительно исходного, в том числе снижение уровня мелких плотных частиц ЛПНП⁸.

Мелкие плотные частицы ЛПНП способны проникать в сосудистую стенку. Они больше подвержены перекисному окислению и легче удерживаются в сосудистой стенке, способствуя дисфункции эндотелия. Мелкие плотные частицы ЛПНП повышают активность тромбоцитов, не связываясь с рецепторами печени, поэтому не выводятся из кровотока, что приводит к атерогенезу. Установлено, что мелкие плотные частицы ЛПНП более чем в три раза увеличивают риск развития ишемической болезни сердца⁹.

Кроме того, ипраглифлозин способен уменьшать объем эпикардального жира. Так, через 12 недель терапии ипраглифлозином у пациентов с СД 2 типа отмечено значимое снижение объема эпикардального жира¹⁰.

Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина доказана в многочисленных исследованиях. В частности, анализ результатов исследования STELLA-LONG TERM показал, что частота наступления сердечно-сосудистых событий на фоне применения ипраглифлозина достигла 0,21%. При этом частота больших сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), таких как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, составила 0,15%, MACE плюс нестабильная стенокардия –

⁴ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47 (Suppl. 1): S20–S42.

⁵ Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann. Med.* 2011; 43 (8): 617–649.

⁶ Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (3): 406–412.

⁷ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (3): 373–387.

⁸ Bando Y., Tohyama H., Aoki K., et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 6: 1–7.

⁹ Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (1): 141–146.

¹⁰ Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

0,18%, инфаркта миокарда – 0,05%, инсульта, в том числе транзиторной ишемической атаки, – 0,11%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – 0,01%, фибрилляции предсердий – 0,01%. Следует отметить, что при увеличении дозы ипраглифлозина и длительности его приема частота сердечно-сосудистых событий не возрастала.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о приемлемом профиле сердечно-сосудистой безопасности ипраглифлозина¹¹.

В ходе проведения метаанализа результатов ряда клинических исследований установлено, что у пациентов с СД 2 типа, получавших НГЛТ-2, имел место более низкий риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с контролем¹².

Согласно результатам клинических исследований фаз II и III, относительный риск наступления МАСЕ при применении препарата Суглат® составлял 0,41 при 95%-ном доверительном интервале 0,15–1,01¹², что соответствует критериям долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности и является основанием для регистрации препарата без дальнейшего изучения его сердечно-сосудистых эффектов¹³.

Особый интерес представляют результаты первого сравнительного исследования ингибиторов НГЛТ-2 в отношении частоты развития различных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа. Анализ данных 25 315 пациентов с СД 2 типа,



впервые принимавших ингибиторы НГЛТ-2, показал, что риск развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта и фибрилляции предсердий был сопоставим между отдельными ингибиторами НГЛТ-2, включая ипраглифлозин. Дополнительный анализ данных продемонстрировал, что терапия ипраглифлозином характеризовалась более низким риском наступления сердечно-сосудистых исходов по сравнению с терапией эмпаглифлозином. Так, на фоне лечения ипраглифлозином риск развития сердечной недостаточности снизился на 8%, инфаркта миокарда – на 35%, фибрилляции предсердий – на 38%¹⁴. Прямой сравнительный анализ почечных исходов у больных СД

2 типа, начавших лечение разными ингибиторами НГЛТ-2, также не выявил значимой разницы в ежегодном снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации у принимавших ипраглифлозин и другие ингибиторы НГЛТ-2¹⁵.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о необходимости многофакторного подхода к лечению СД 2 типа, включающего достижение адекватного контроля углеводного и липидного обмена, а также снижение сердечно-сосудистого риска.

Ингибиторы НГЛТ-2 являются чрезвычайно перспективной группой препаратов при СД 2 типа, применение которых обеспечивает оптимальный гликемический контроль, кардио- и ренопротективный эффект. ☺

¹¹ Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (4): 327–336.

¹² Rådholm K., Wu J.H., Wong M.G., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – a systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 140: 118–128.

¹³ Guidance for industry on diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes // <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>.

¹⁴ Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022; 21 (1): 67.

¹⁵ Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Kidney outcomes in patients with diabetes mellitus did not differ between individual sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2022; 102 (5): 1147–1153.