



Подтвержден профиль сердечно-сосудистой безопасности препарата Тражента® при длительном применении

На 79-й научной конференции Американской диабетической ассоциации в Сан-Франциско компания «Берингер Ингельхайм» представила результаты исследования CAROLINA®, которые подтвердили, что препарат Тражента® (линаглиптин) не повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и риском развития сердечно-сосудистых патологий.

Исследования, проводимые в отношении сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, очень важны, так как сердечно-сосудистые заболевания являются одним из основных осложнений сахарного диабета 2 типа и наиболее частой причиной смерти больных¹.

В 2015 г. компания «Берингер Ингельхайм» представила результаты исследования EMPA-REG OUTCOME® по оценке сердечно-сосудистой безопасности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина. Так, на фоне приема данного препарата относительный риск сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших стандартную терапию, снизился на 38%. Участники исследования страдали ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических кровеносных сосудов или перенесли инфаркт миокарда, инсульт²⁻⁴.

Полученные результаты стали основанием для внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению эмпаглифлозина. Эмпаглифлозин стал первым пероральным препаратом для лечения сахарного диабета 2 типа, в инструкции которого включено сердечно-сосудистое показание и данные о снижении риска сердечно-сосудистой смерти^{2,3}.

В 2019 г. на 79-й научной конференции Американской диабетической ассоциации компания «Берингер Ингельхайм» сообщила о результатах исследования CAROLINA®.

CAROLINA® – исследование сердечно-сосудистой безопасности ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) линаглиптина (препарата Тражента®), проведенное под контролем Академического комитета по наблюдению за клиническими исследованиями и при поддержке компании «Берингер Ингельхайм»⁵. Препарат Тражента® показан взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа независимо от возраста, продолжительности течения болез-

ни, этнической принадлежности, индекса массы тела или функционального состояния печени и почек⁶. В отличие от других ингибиторов ДПП-4 Тражента® характеризуется минимальной скоростью почечной экскреции⁷⁻¹⁰. Режим применения препарата – один раз в сутки.

Еще одним исследованием сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина стало исследование CARMELINA®.

Исследования CAROLINA® и CARMELINA® предоставили комплексные данные по профилю сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов ДПП-4^{11,12}.

CAROLINA® – международное рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в котором участвовали 6033 взрослых пациента с сахарным диабетом 2 типа из 43 стран, более 600 исследовательских центров.

В нем оценивались исходы со стороны сердечно-сосудистой системы в течение наиболее продолжительного периода времени – медиана

¹ World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors // www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/.

² Jardiance® (empagliflozin) tablets. U.S. FDA // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf.

³ Jardiance® (empagliflozin). EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf.

⁴ 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.

⁵ Rosenstock J., Marx N., Kahn S.E. et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 289–301.

⁶ Trajenta® (linagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.

⁷ Onglyza® (saxagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf.

⁸ Vipidia® (alogliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf.

⁹ Januvia® (sitagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.

¹⁰ Galvus® (vildagliptin) tablets. EMA // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.

¹¹ Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial // *JAMA.* 2019. Vol. 321. № 1. P. 69–79.

¹² Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1.



Медицинские новости

контрольного наблюдения составила более шести лет¹³.

В исследование включали пациентов из повседневной клинической практики¹⁴.

Средняя длительность сахарного диабета 2 типа составила 6,2 года.

Пациенты ранее либо вообще не получали лечение, либо принимали один-два сахароснижающих препарата (например, метформин)¹⁵.

Препарат Тражента® (линаглиптин) применяли в дозе 5 мг/сут. В качестве препарата сравнения использовали производные сульфонилмочевины, в частности глимепирид. Оба препарата были добавлены к стандартной сахароснижающей терапии. Кроме того, пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений или диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием получали стандартную терапию для коррекции факторов сердечно-сосудистого риска¹⁶.

Исследование достигло первичной конечной точки (Major Adverse Cardiac Event – MACE) – наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (три основных сердечно-сосудистых события (3P-MACE)). Таковые зафиксированы у 11,8% (356) в группе линаглиптина и 12,0% (362) в группе глимеперида². Общий профиль безопасности линаглиптина соответствовал ранее определенному, новые данные не установлены^{6, 13}. В отношении вторичной конечной точки и случаев госпитализации по причине нестабильной стенокардии линаглиптин не отличался от глимеперида. 4P-MACE – 13,2% при использовании линаглиптина, 13,3% – глимеперида¹³.

В исследовании CAROLINA® вторичная комбинированная конечная точка по эффективности терапии (на мо-

мент заключительного визита достижение уровня гликированного гемоглобина 7% или менее без применения препаратов резервной терапии, гипогликемия средней или тяжелой степени или прибавка массы тела на 2% и более) была достигнута большим количеством пациентов в группе линаглиптина – 16,0 против 10,2%¹³.

Влияние глимеперида и линаглиптина на динамику гликированного гемоглобина было сопоставимым, однако второй препарат более значительно снижал относительный риск развития гипогликемии – на 77%. Любые явления, сопровождающие гипогликемию, наблюдались у 10,6% в группе линаглиптина и 37,7% в группе глимеперида¹³. Снижение риска развития гипогликемических состояний было стабильным у всех пациентов, в том числе с тяжелыми гипогликемиями и гипогликемиями, требующими госпитализации. Применение линаглиптина также было связано с умеренным снижением массы тела по сравнению с использованием глимеперида – на 1,5 кг¹³. По словам Вахида ДЖАМАЛА, вице-президента, руководителя кардиометаболического направления компании «Берингер Ингельхайм», исследование CAROLINA® уникально тем, что это единственное исследование, в котором сравнивались сердечно-сосудистые исходы ингибитора ДПП-4 и активного препарата. При необходимости дополнительного снижения гликемии в качестве дополнения к метформину часто назначают ингибиторы ДПП-4 и препараты сульфонилмочевины. Полученные данные помогут врачам выбрать наиболее оптимальный для конкретного пациента сахароснижающий препарат.

CARMELINA® – международное рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в которое было включено 6979 пациентов с сахарным

диабетом 2 типа из 27 стран, более 600 исследовательских центров. Медиана продолжительности исследования составила 2,2 года^{11, 12}.

В исследовании оценивалось влияние линаглиптина (препарата Тражента®) на сердечно-сосудистую и почечную безопасность у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском развития осложнений со стороны сердца, а также почек^{11, 12}. Исследование достигло первичной конечной точки. Первичная конечная точка определена как время до развития первого из трех событий (3P-MACE): сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта.

Профиль безопасности линаглиптина был сопоставим с профилем безопасности плацебо на фоне стандартной терапии¹¹.

В исследовании CARMELINA® также была предусмотрена оценка комбинированной вторичной конечной точки, которая подтвердила отсутствие различий в профиле безопасности препарата Тражента® и плацебо¹¹. Основные вторичные конечные точки представлены временем до первого случая развития терминальной стадии почечной недостаточности, смертельного случая от болезни почек или стабильного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 40\%$ от исходного уровня.

Данные общего профиля безопасности линаглиптина в исследовании CARMELINA® соответствовали ранее полученным данным, новых сигналов в отношении безопасности препарата не получено^{6, 11}.

Результаты исследования CARMELINA® продемонстрировали отсутствие различий между линаглиптином и плацебо в отношении частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности¹¹. ❁

Источник: www.boehringer-ingenheim.ru

¹³ Rosenstock J. CAROLINA®: cardiovascular safety and renal microvascular outcome with linagliptin in patients with T2D at high vascular risk. 79th Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), 2019. Oral presentation.

¹⁴ Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Patients and clinical practice // investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/boehringer-ingenheim-and-lilly-announce-carolinar-cardiovascular.

¹⁵ Marx N., Rosenstock J., Kahn S.E. et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®) // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015. Vol. 12. № 3. P. 164–174.

¹⁶ CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus Glimepiride in patients with Type 2 diabetes // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424.