



## 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 больных<sup>1</sup>.

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, инсульт<sup>2-4</sup>.

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<sup>2,3</sup>.

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»<sup>5</sup>. 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 почек<sup>6</sup>. В отличие от других ингибиторов ДПП-4 Тражента® характеризуется минимальной скоростью почечной экскреции<sup>7-10</sup>. 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<sup>11,12</sup>.

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

<sup>1</sup> World Heart Federation. Cardiovascular Disease Risk Factors // [www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/](http://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/).

<sup>2</sup> Jardiance® (empagliflozin) tablets. U.S. FDA // [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf).

<sup>3</sup> Jardiance® (empagliflozin). EMA // [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf).

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Trajenta® (linagliptin) tablets. EMA // [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf).

<sup>7</sup> Onglyza® (saxagliptin) tablets. EMA // [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf).

<sup>8</sup> Vipidia® (alogliptin) tablets. EMA // [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002182/WC500152271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf).

<sup>9</sup> Januvia® (sitagliptin) tablets. EMA // [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf).

<sup>10</sup> Galvus® (vildagliptin) tablets. EMA // [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=NCT01897532&rank=1).



## Медицинские новости

контрольного наблюдения составила более шести лет<sup>13</sup>.

В исследование включали пациентов из повседневной клинической практики<sup>14</sup>.

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)<sup>15</sup>.

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 риска<sup>16</sup>.

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 глимепирида<sup>2</sup>. Общий профиль безопасности линаглиптина соответствовал ранее определенному, новые данные не установлены<sup>6, 13</sup>. В отношении вторичной конечной точки и случаев госпитализации по причине нестабильной стенокардии линаглиптин не отличался от глимепирида. 4P-MACE – 13,2% при использовании линаглиптина, 13,3% – глимепирида<sup>13</sup>.

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%<sup>13</sup>.

Влияние глимепирида 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 глимепирида<sup>13</sup>. 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 глимепирида – на 1,5 кг<sup>13</sup>. 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<sup>11, 12</sup>.

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<sup>11, 12</sup>. 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 терапии<sup>11</sup>.

В исследовании CARMELINA® также была предусмотрена оценка комбинированной вторичной конечной точки, которая подтвердила отсутствие различий в профиле безопасности препарата Тражента® и плацебо<sup>11</sup>. 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<sup>6, 11</sup>.

Результаты исследования CARMELINA® продемонстрировали отсутствие различий между линаглиптином и плацебо в отношении частоты госпитализаций по причине сердечной недостаточности<sup>11</sup>. 

Источник: [www.boehringer-ingenelheim.ru](http://www.boehringer-ingenelheim.ru)

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

<sup>14</sup> Boehringer Ingelheim and Eli Lilly and Company. Patients and clinical practice // [investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/boehringer-ingenelheim-and-lilly-announce-carolinar-cardiovascular](http://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/boehringer-ingenelheim-and-lilly-announce-carolinar-cardiovascular).

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus Glimepiride in patients with Type 2 diabetes // [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424).