

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ПОЧЕК
И КОМБИНАЦИИ С МЕТФОРМИНОМ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Ф.В. Валеева

CARDIOVASCULAR OUTCOMES
DURING TREATMENT WITH DIPEPTIDYL
PEPTIDASE-4 INHIBITORS DEPENDING
ON RENAL FUNCTION AND COMBINATION
WITH METFORMIN: A SYSTEMATIC REVIEW

N.A. Petunina, N.S. Martirosyan, F.V. Valeeva



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ / ОНКОЛОГИЯ



11/12

2022
ТОМ 29

© Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Ф.В. Валеева, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.12.00-00>

Сердечно-сосудистые исходы на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в зависимости от функции почек и комбинации с метформинном: систематический обзор

Н.А. Петунина¹, Н.С. Мартиросян¹, Ф.В. Валеева²

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Cardiovascular outcomes during treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors depending on renal function and combination with metformin: a systematic review

N.A. Petunina¹, N.S. Martirosyan¹, F.V. Valeeva²

¹ Sechenov University, Moscow, Russia

² Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Обоснование. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в целом представляют собой эффективный и безопасный класс сахароснижающих препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). На сегодняшний день проведена серия крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных сердечно-сосудистой безопасности применения иДПП-4.

Цель систематического обзора: оценка влияния иДПП-4 на риск сердечно-сосудистых событий в подгруппах пациентов с различной функцией почек, а также среди пациентов, которые получали препараты данного класса в качестве дополнения к метформину.

Методы. Выполнен поиск РКИ в базе Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здоровья США PubMed по ключевым словам на момент 09.12.2021. Оцениваемые исходы – комбинированные конечные точки MACE, смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.

Результаты. У пациентов с СД2 с высоким риском MACE и сохраненной функцией почек терапия иДПП-4 (алоглиптином) сопровождается снижением отношения риска развития трехкомпонентных [ОР=0,81; 95% ДИ: 0,65–0,99] и четырехкомпонентных ОР=0,82 [95% ДИ: 0,65–0,99] MACE и смертей от сердечно-сосудистых причин [ОР=0,61; 95% ДИ: 0,41–0,92]). Добавление алоглиптина к метформину по сравнению с приемом только метформина приводило к снижению риска наступления MACE, а также смерти от сердечно-сосудистых и от всех других причин. В большинстве исследований иДПП-4 не влияли на риски развития сердечно-сосудистых исходов.

Выводы. Ингибиторы ДПП-4 не повышают риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2, а отдельные представители могут иметь потенциальный протекторный эффект на риски развития отдельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нормальной функцией почек или начальными стадиями хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73 м²) и нормоальбуминурией, а также при использовании в комбинации с метформинном.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), алоглиптин, сердечно-сосудистые исходы, метформин

Для цитирования: Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Валеева Ф.В. Сердечно-сосудистые исходы на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в зависимости от функции почек и комбинации с метформинном: систематический обзор. Фарматека. 2022;29(12): . doi: 10.18565/pharmateca.2022.12.00-00

Background. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are generally an effective and safe class of antidiabetic drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). To date, a series of large randomized controlled trials (RCTs) has been conducted on the cardiovascular safety of the use of DPP-4 inhibitors.

Objective. Evaluation of the effect of DPP-4 inhibitors on the risk of cardiovascular events in subgroups of patients with different renal function, as well as among patients who received drugs of this class in addition to metformin.

Methods. RCTs were searched in the National Institutes of Health PubMed database for key words as of 12/09/2021. Outcomes assessed included the MACE composite endpoint, death from cardiovascular causes, non-fatal acute myocardial infarction, and non-fatal stroke.

Results. In DM2 patients with a high risk of MACE and preserved kidney function, therapy with DPP-4 inhibitor (alogliptin) was associated with a reduced risk ratio for the development of tripartite (RR=0.81; 95% CI: 0.65–0.99) and quadruple (RR=0, 82; 95% CI: 0.65–0.99) MACE and death from cardiovascular causes (RR=0.61; 95% CI: 0.41–0.92). The addition of alogliptin to metformin compared with metformin alone resulted in a reduced risk of MACE, as well as death from cardiovascular causes and death from all causes. In most studies, DPP-4 inhibitors did not affect the risks of cardiovascular outcomes.

Conclusion. DPP-4 inhibitors did not increase the risk of developing cardiovascular events in DM2 patients, and some representatives may have a potential protective effect on the risks of developing certain cardiovascular events in patients with normal kidney function or early stages of chronic kidney disease (glomerular filtration rate > 60 ml/min/1.73 m²) and normoalbuminuria, as well as when used in combination with metformin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) inhibitors, alogliptin, cardiovascular outcomes, metformin

For citations: Petunina N.A., Martirosyan N.S., Valeeva F.V. Cardiovascular outcomes during treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors depending on renal function and combination with metformin: a systematic review. *Farmateka*. 2022;29(12): . (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.12.00-00

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а сердечно-сосудистые события остаются одной из ведущих причин нетрудоспособности и смертности 50% пациентов с СД2 [1, 2, 10, 14]. Основные сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с СД2, включают ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения и заболевания артерий нижних конечностей. Хроническая гипергликемия ассоциируется с риском как макро-, так и микрососудистых осложнений СД [3]. В то же время инсулинорезистентность при СД2 также сопровождается более высоким относительным риском сердечно-сосудистых осложнений [4]. Однако не только гипергликемия, но гипогликемические состояния являются фактором риска сердечно-сосудистых исходов при СД2 [5]. Вопрос, имеется ли достоверная связь между интенсивным контролем уровня глюкозы при СД и риском сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с СД2, до сих пор остается предметом широкой научной дискуссии. В ранних международных клинических исследованиях по сравнению со стандартным лечением в группе интенсивной терапии достижение целевого уровня гликированного гемоглобина <6,5% ассоциировалось с повышенной смертностью и не приводило к значимому снижению частоты сердечно-сосудистых событий [6]. Однако стоит учитывать, что пациенты получали терапию инсулином или секретагогами, а более трети включенных пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания. Тем временем результаты последних крупнейших исследований, включивших терапию ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 показали кардиопротектор-

ный эффект. Тем не менее интенсивное снижение гликемии может быть связано с увеличением риска макрососудистых событий и сердечно-сосудистой смертности среди отдельных категорий пациентов, в первую очередь с высоким риском тяжелой гипогликемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) относятся к относительно новому классу сахароснижающих препаратов для терапии СД2 с инкретин-направленным действием. Ранее проведенные исследования показали хороший профиль безопасности, устойчивый сахароснижающий эффект и наличие ряда преимуществ, реализующихся через инкретин-направленное действие. Несмотря на результаты крупных рандомизированных клинических исследований по сердечно-сосудистым исходам, показавших безопасность иДПП-4 в отсутствие дополнительных преимуществ в улучшении прогноза и нейтральном влиянии класса на сердечно-сосудистые исходы, сравнимое с группой плацебо, нельзя с полной уверенностью исключать положительный эффект иДПП-4 для отдельных категорий пациентов с СД2 в перспективе. С учетом данных последнего субанализа

за исследования EXAMINE целью данной работы стало проведение систематического обзора исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности и эффективности иДПП-4 в двух подгруппах: у пациентов с сохранной функцией почек или начальной стадией хронической болезни почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин без альбуминурии, а также в субпопуляции пациентов, получавших метформин в монотерапии и в дополнение к иДПП-4.

Методы

Проведен систематический обзор клинических исследований, в которых оценивали влияние терапии СД2 с использованием иДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы в двух субпопуляциях пациентов:

- с различным уровнем СКФ;
- получавших в качестве базисной терапии СД2 метформин.

Поиск исследований выполнен в базе Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здоровья США PubMed. Критерии включения исследований в обзор приведены в *табл. 1*. Ключевые фразы,

Таблица 1. Результаты литературного поиска в базе данных PubMed

Дизайн исследования	Исследуемые вмешательства	Терапия сравнения
Рандомизированное контролируемое исследование	Алоглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Вилдаглиптин Ситаглиптин Гемиглиптин Анаглиптин Тенелиптин Трелаглиптин Омариглиптин Эвоглиптин Госоглиптин	Плацебо или активная терапия
Исследуемая популяция		
Анализ в подгруппах пациентов по уровню СКФ		
Метформин в качестве базисной терапии		
Оцениваемые конечные точки		
Композитные конечные точки MACE Смерть от сердечно-сосудистых причин Нефатальный острый инфаркт миокарда Нефатальный инсульт		

Примечание. MACE – большое сердечно-сосудистое событие (major adverse cardiovascular event).

Таблица 2. Результаты литературного поиска в базе данных PubMed

Поисковый запрос	Число результатов	Дата запроса
(alogliptin) AND (cardiovascular outcome)	131	09.12.2021
(linagliptin) AND (cardiovascular outcome)	107	09.12.2021
(linagliptin) AND (metformin)	222	09.12.2021
(vildagliptin) AND (cardiovascular outcome)	73	09.12.2021
(vildagliptin) AND (metformin)	385	09.12.2021
(saxagliptin) AND (cardiovascular outcome)	187	09.12.2021
(saxagliptin) AND (metformin)	281	09.12.2021
(sitagliptin) AND (metformin)	800	09.12.2021
(sitagliptin) AND (cardiovascular outcome)	272	09.12.2021
(gemigliptin) AND (cardiovascular outcome)	4	09.12.2021
(gemigliptin) AND (metformin)	25	09.12.2021
(anagliptin) AND (cardiovascular outcome)	0	09.12.2021
(anagliptin) AND (metformin)	9	09.12.2021
(teneligliptin) AND (cardiovascular outcome)	11	09.12.2021
(teneligliptin) AND (metformin)	36	09.12.2021
(trelagliptin) AND (cardiovascular outcome)	3	09.12.2021
(trelagliptin) AND (metformin)	3	09.12.2021
(omarigliptin) AND (cardiovascular outcome)	4	09.12.2021
(omarigliptin) AND (metformin)	12	09.12.2021
(evogliptin) AND (cardiovascular outcome)	3	09.12.2021
(evogliptin) AND (metformin)	12	09.12.2021
(gosogliptin) AND (cardiovascular outcome)	0	09.12.2021
(gosogliptin) AND (metformin)	4	09.12.2021

использованные для проведения поиска, а также результаты общей выдачи отражены в табл. 2. Поиск проводили без ограничений по дате публикации.

Результаты

В систематический обзор вошло 9 публикаций, остальные были исключены из обзора по причине несоответствия критериям включения по

дизайну, оцениваемым параметрам или отсутствию данных в подгруппах интереса [7–15]. Критериям поиска соответствовали исследования алоглиптина, вилдаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина и линаглиптина.

Сердечно-сосудистые исходы в зависимости от функции почек

С целью оценки влияния нормальной и сниженной функций почек на сердечно-сосудистые исходы при терапии иДПП-4 проанализированы результаты исследований EXAMINE, TECOS, SAVOR-TIMI-53 и CARMELINA, включивших терапию алоглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином и линаглиптином. Данные о дизайне исследований и исходных характеристиках включенных пациентов представлены в табл. 3 и 4.

Включенные в обзор исследования проводились на несколько различающихся по своим исходным характеристикам популяциях пациентов. Так, в исследовании EXAMINE принимали участие пациенты, перенесшие острый коронарный синдром за 15–90 дней до рандомизации, в исследования SAVOR-

Таблица 3. Дизайн исследований, направленных на оценку влияния функции почек на сердечно-сосудистые исходы

Исследование	Исследуемая популяция	Подгруппы рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Исследуемый препарат	Доза (мг/сут.)	Контроль	Конечные точки
Ferreira et al. (2020) EXAMINE (1)	Пациенты с СД2. ОКС за 15–90 дней до рандомизации. HbA _{1c} 6,5–11% (7–11% на фоне терапии инсулином)	≥60* 30–<60 <30	Алоглиптин в дополнение к стандартной терапии	25 12,5 6,25	Плацебо	ПКТ: 3-компонентная MACE. ВКТ: Компоненты композитной точки
Perkovic et al. (2020) CARMELINA (2)	Пациенты с СД2. HbA _{1c} 6,5–10%. Высокий риск ХБП и MACE	>60 ≥45–<60 ≥30–<45 <30	Линаглиптин в дополнение к стандартной терапии	5	Плацебо	ПКТ: 3-компонентная MACE†. ВКТ: отдельные компоненты ПКТ
Udell et al. (2014) SAVOR-TIMI-53 (3)	Пациенты с СД2. Умеренный или высокий риск ХБП и MACE	>50 30–50 <30	Саксаглиптин в дополнение к стандартной терапии	5 2,5	Плацебо	ПКТ: 3-компонентная MACE. ВКТ: Компоненты ПКТ: госпитализация по поводу ХСН, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия
Green et al. (2015) TECOS (4, 5)	Пациенты с СД2. HbA _{1c} 6,5–8%. Подтвержденное заболевание сердечно-сосудистой системы	>90 ≥60–<90 ≥45–<60 ≥30–<45	Ситаглиптин в дополнение к стандартной терапии	100 (50 если рСКФ ≥30–<50)	Плацебо	ПКТ: 4-компонентная MACE. ВКТ: 3-компонентная MACE. Компоненты ПКТ/ВКТ

Примечание. MACE – большое сердечно-сосудистое событие (major adverse cardiovascular event); рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; ОКС – острый коронарный синдром; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ХБП – хроническая болезнь почек; ПКТ – первичная конечная точка; ВКТ – вторичная конечная точка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

* для оценки эффективности пациентов разделили на группы с нормальной (рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²) или сниженной (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) почечной функцией;

† в состав ПКТ включили фатальные/нефатальные инфаркт миокарда и инсульт.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов в исследованиях, направленных на оценку влияния функции почек на сердечно-сосудистые исходы

Показатели	Ferreira et al. (2020) EXAMINE (1)		Perkovic et al. (2020) SARMELINA (2)		Udeli et al. (2014) SAVOR-TIMI-53 (3)		Green et al. (2015) TECOS (4, 5)			
	рСКФ >60	рСКФ < 60	рСКФ 30–44	рСКФ 45–59	рСКФ ≥ 50	рСКФ < 50	рСКФ 30–44	рСКФ 45–59	рСКФ 60–89	рСКФ > 90
Число пациентов, n	3946	1434	1938	1348	13916	2576	783	2538	7879	3325
Возраст (лет), среднее±CO*	59,0±9,4 [†]	66,0±9,5	66,7±9,5	66,9±8,6	64 (59, 70) [†]	70 (64, 75)	70,1 ± 7,9	68,3 ± 7,8	65,4±7,7	62,4±7,4
Возраст ≥65 лет, n (%)	1103 (28,0) [†]	804 (56,1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Мужчины, n (%)	2840 (72,0) [†]	811 (56,6)	1,121 (57,8)	885 (65,7)	9561 (68,7) [†]	1476 (57,3)	454 (58,0)	1614 (63,6)	5641 (71,6)	2567 (77,2)
Длительность СД2 (лет), медиана (МКД) [‡]	6,3 (2,3, 11,8) [‡]	10,3 (4,4, 17,0)	17,3±9,8	15,4±9,5	10,0 (4,9, 15,8) [†]	13,6 (7,8, 20,7)	15,5 ± 9,2	13,1 ± 8,9	11,3±7,9	10,2±7,1
ИМТ (кг/м ²), среднее±CO*	29,6±5,5	29,3±5,8	31,5±5,6	31,3±5,3	30,4 (27,2, 34,3)	31 (27,6, 35,1)	31,1 ± 6,4	30,5 ± 5,8	30,1±5,8	30,0±5,7
Расовая принадлежность, n (%)[†]										
Европеоидная	2935 (74,4)	974 (67,9)	-	-	-	-	573 (69,3)	1744 (68,7)	5303 (67,3)	2258 (67,9)
Монголоидная	729 (18,5)	360 (25,1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Негроидная	162 (4,1)	54 (3,8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Другая	120 (3,0)	46 (3,2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Курение, n (%)	627 (15,9) [†]	107 (7,5)	-	-	-	-	-	-	-	-
Артериальная гипертензия, n (%)	3176 (80,5) [†]	1293 (90,2)	-	-	11301 (81,2) [†]	2191 (85,1)	-	-	-	-
ИМ в анамнезе, n (%)	3459 (87,7)	1275 (88,9)	-	-	5209 (37,4) [†]	1028 (39,9)	346 (44,2)	1109 (43,7)	3278 (41,6)	1460 (43,9)
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	-	-	-	-	5900 (42,4) [†]	1223 (47,5)	-	-	-	-
ЧКВ в анамнезе, n (%)	2501 (63,4)	871 (60,7)	-	-	-	-	-	-	-	-
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	458 (11,6) [†]	230 (16,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
СН в анамнезе, n (%)	975 (24,7) [†]	558 (38,9)	253 (23,8)	374 (27,7)	1577 (11,3) [†]	734 (27,9)	224 (28,6)	581 (22,9)	1324 (16,8)	525 (15,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	234 (5,9) [†]	154 (10,7)	-	-	-	-	-	-	-	-
ЗПА в анамнезе, n (%)	309 (7,8) [†]	205 (14,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
ФП в анамнезе, n (%)	209 (5,3) [†]	167 (11,6)	-	-	-	-	-	-	-	-
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), среднее±CO [‡]	79,5±16,8 [†]	47,4±13,7	-	-	75,6 (64,3, 89,5) [†]	41,4 (34,7, 46,1)	39±4	53±4	73±9	104±14

Примечание. CO – стандартное отклонение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МКД – межквартильный диапазон; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СН – сердечная недостаточность; ЗПА – заболевание периферических артерий; ФП – фибрилляция предсердий.

* для исследования SAVOR-TIMI-53 данные указаны в формате медиана (МКД).

[†] для исследования SARMELINA и TECOS данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

[‡] для исследования SARMELINA данные представлены в формате медиана (МКД).

[†] р<0,05 при межгрупповом сравнении внутри исследования.

TIMI-53 и CARMELINA включили пациентов с СД2 и умеренным либо высоким риском ХБП или больших сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular event, MACE), а в исследовании TECOS принимали участие пациенты с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания, который определялся как наличие в анамнезе ишемической болезни сердца с поражением крупных коронарных артерий, ишемической цереброваскулярной болезни либо атеросклеротического поражения периферических артерий. При этом общим для всех исследований является включение популяции пациентов с СД2, у которых исходная вероятность MACE достаточно высока. Помимо этого при сравнении исходных характеристик субпопуляций пациентов в зависимости от уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) наблюдались существенные различия внутри отдельных исследований (EXAMINE, SAVOR TIMI-53, TECOS, табл. 4) как в отношении распределения пациентов по степеням снижения рСКФ, так и по использованным градациям этого снижения. Пациенты в исследовании ситаглиптина (TECOS) характеризовались более высоким по сравнению с другими исследованиями средним уровнем рСКФ (74,9 мл/мин/1,73 м² в обеих группах), и относительно низкой распространенностью выраженного снижения рСКФ (рСКФ <50 мл/мин/1,73 м² всего у 9,4% пациентов). Для исследования CARMELINA статистический анализ исходных показателей подгрупп пациентов не проводился. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) во всех исследованиях, за исключением исследования TECOS, оценивали риск комбинированной трехкомпонентной конечной точки MACE, которая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный острый инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. В исследовании TECOS трехкомпонентная конечная точка MACE оценивалась в качестве вторичной, а первичной точкой являлась комбинированная четырехкомпонентная конечная точка MACE, которая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный

острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. Результаты исследований обобщены в табл. 5.

Исследование EXAMINE было исходно посвящено оценке влияния препарата алоглиптин на MACE у пациентов с СД2, недавно перенесших острый коронарный синдром. Функция почек, оцененная на скрининге при помощи рСКФ, использована при рандомизации пациентов в качестве фактора стратификации (страты ≥ 60 и < 60 мл/мин/1,73 м²) для обеспечения равного представления в группах алоглиптина и плацебо пациентов с нормальной и сниженной функциями почек. Дополнительный анализ данных в подгруппах, сформированных в зависимости от функции почек (табл. 4), показал, что внутри каждой страты отмечалась сбалансированность по исходным характеристикам пациентов, однако между подгруппами пациентов в зависимости от исходной рСКФ отмечалась статистически значимая разница по многим показателям, включая возраст ($59,0 \pm 9,4$ года в страте ≥ 60 мл/мин/1,73 м² против $66,0 \pm 9,5$ года в страте < 60 мл/мин/1,73 м²), гендерный состав (доля мужчин – 72,0% в страте ≥ 60 мл/мин/1,73 м² против 56,6% в страте < 60 мл/мин/1,73 м²), длительность СД2 ($59,0 \pm 9,4$ года в страте ≥ 60 мл/мин/1,73 м² против $66,0 \pm 9,5$ года в страте < 60 мл/мин/1,73 м²) и прочие; таким образом, страты с разной функцией почек представляют собой с точки зрения анализа две различающиеся популяции пациентов с СД2, что подтверждается и результатами проведенного дополнительного анализа [7]. При оценке отношения рисков (выраженного в форме *hazard ratio* в рамках проведенного анализа времени до наступления события) множительным методом Каплана–Мейера с применением регрессионной модели пропорционального риска по Коксу) среди пациентов с исходно нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) алоглиптин статистически значимо снижал риск наступления трехкомпонентной MACE (первичная конечная точка) по сравнению с плацебо: отношение рисков (ОР) составило

0,81 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,65–0,99) [1]. Кроме того, в подгруппе пациентов с исходно нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) отмечалось снижение риска наступления четырехкомпонентной MACE (вторичная конечная точка) – ОР=0,82 (95% ДИ: 0,65–0,99). В подгруппе пациентов с исходно сниженной функцией почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) алоглиптин не показал влияния на риски наступления конечных точек, ОР составило 1,2 (95% ДИ: 0,95–1,53) для трехкомпонентной и 1,17 (95% ДИ: 0,93–1,47) для четырехкомпонентной MACE [7]. При этом необходимо отметить, что между стратами выявлено статистически значимое различие в эффекте алоглиптина по сравнению с плацебо (уровень статистической значимости для взаимодействия) как для трехкомпонентной ($p=0,014$), так и для четырехкомпонентной MACE ($p=0,021$). При анализе компонентов MACE у пациентов с нормальной функцией почек на фоне алоглиптина достоверно снижался риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР=0,61 [95% ДИ: 0,41–0,92]), при этом в группе пациентов со сниженной функцией почек достоверных изменений зафиксировано не было (ОР=1,01 [95% ДИ: 0,69–1,48]; $p=0,079$). ОР (алоглиптин против плацебо) для нефатального инфаркта миокарда среди пациентов с нормальной почечной функцией составило 0,86 (95% ДИ: 0,66–1,13) и 1,48 (95% ДИ: 1,07–2,06) при сниженной функции почек (в обеих стратах снижение ОР по сравнению с плацебо не достигло статистической значимости, но различия между стратами были значимыми; $p=0,013$) [7]. Наконец, среди прочих конечных точек необходимо отметить показатель «все смерти от сердечно-сосудистых причин», в подгруппе алоглиптина и нормальной функции почек риск снижался статистически значимо (ОР=0,61 [95% ДИ: 0,42–0,88]), при этом в группе пациентов со сниженной функцией почек достоверных изменений зафиксировано не было (ОР=1,16 [95% ДИ: 0,82–1,65]), выявлены статистически значимые различия между стратами ($p=0,013$).

Таблица 5. Результаты исследований, направленных на оценку влияния функции почек на сердечно-сосудистые исходы

Исследование	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Группа терапии (n)	Возраст (лет), среднее±СО или медиана (МКД)	ИМТ (кг/м ²), среднее±СО или медиана (МКД)	ПКТ (трех- компонентное МАСЕ) ОР (95% ДИ)	ВКТ (четырёх- компонентное МАСЕ) ОР (95% ДИ)	Смерть от сердечно- сосудистых причин ОР (95% ДИ)	Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	Все смерти от сердечно-сосудистых причин ОР (95% ДИ)	Нефатальный ОИМ ОР (95% ДИ)	Нефатальный инсульт ОР (95% ДИ)	Общая смертность	
Ferreira et al. (2020) EXAMINE (1)	≥ 60	Алоглиптин n=1983	59,1±9,5	29,5±5,3	0,81 (0,65–0,99)†	0,82 (0,68–0,99)†	0,61 (0,41–0,92)	-	0,61 (0,42–0,88)†	0,86 (0,66–1,13)†	1,2 (0,95–1,53)	-	
	< 60	Плацебо n=1963	58,9±9,3	29,6±5,7	1,2 (0,95–1,53)	1,17 (0,93–1,47)	1,01 (0,69–1,48)	-	1,16 (0,82–1,65)	1,48 (1,07–2,06)	0,61 (0,25–1,47)	-	
Perkovic et al. (2020) CARMELINA (2)	> 60	Линаглиптин n=1294 Плацебо n=1337	62,8±8,6	30,9±5,1	0,96 (0,73–1,25)	-	0,72 (0,49–1,05)	-	-	1,23 (0,79–1,89)	0,97 (0,56–1,68)	-	
	≥45–<60	Линаглиптин n=690 Плацебо n=658	66,9±8,6	31,3±5,3	1,12 (0,81–1,54)	-	1,09 (0,71–1,65)	-	-	1,32 (0,76–2,3)	1,05 (0,56–1,95)	-	
Udell et al. (2014) SAVOR-TIMI-53 (3)	≥30–<45	Линаглиптин n=994 Плацебо n=944	68,8±8,6	31,6±5,4	1,07 (0,84–1,35)	-	1,15 (0,85–1,56)	-	-	0,93 (0,64–1,37)	1,04 (0,6–1,79)	-	
	<30	Линаглиптин n=516 Плацебо n=546	66,7±9,5	31,5±5,6	0,97 (0,74–1,27)	-	0,89 (0,64–1,22)	-	-	1,2 (0,76–1,9)	0,46 (0,2–1,05)	-	
Green et al. (2015) TECOS (4, 5)	> 50	Саксаглиптин 5 мг/сут. n=6986 Плацебо n=6930	64 (59–70)	30,4 (27,2–34,3)	1,01 (0,88–1,15)	-	1,06 (0,86–1,31)	-	-	0,88 (0,73–1,07)	1,12 (0,88–1,44)	-	
	30–50	Саксаглиптин 2,5 мг/сут. n=1122 Плацебо n=1118	70 (64–75)	31 (27,6–35,2)	1,02 (0,79–1,3)	-	1 (0,72–1,38)	-	-	1,3 (0,89–1,93)	0,9 (0,49–1,65)	-	
Green et al. (2015) TECOS (4, 5)	< 30	Саксаглиптин 2,5 мг/сут. n=172 Плацебо n=164	70 (64–75)	31 (27,2–34,5)	0,83 (0,43–1,39)	-	0,88 (0,42–1,81)	-	-	0,79 (0,38–1,63)	2,5 (0,54–17,5)	-	
	>90	Для рСКФ 60 и более, n=11204, информации по группам (ситаглиптин/ плацебо) не представлено	62,4±7,4	30,0±5,7	0,92 (0,73, 1,16)	0,88 (0,71, 1,09)	0,98 (0,70, 1,37)	0,70 (0,41, 1,20)	-	-	0,82 (0,58, 1,16)	0,80 (0,47, 1,38)	1,02 (0,77, 1,37)
Green et al. (2015) TECOS (4, 5)	60–89	Для рСКФ <60, n=3324, информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	65,4±7,7	30,1±5,8	1,08 (0,93, 1,25)	1,05 (0,92, 1,21)	1,15 (0,93, 1,43)	0,92 (0,66, 1,30)	-	-	0,97 (0,77, 1,22)	1,07 (0,80, 1,42)	1,08 (0,90, 1,29)
	45–59	Для рСКФ <60, n=3324, информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	68,3±7,8	30,5±5,8	0,93 (0,75, 1,14)	0,94 (0,77, 1,14)	0,97 (0,73, 1,30)	0,93 (0,51, 1,71)	-	-	1,02 (0,73, 1,42)	0,87 (0,58, 1,31)	0,96 (0,76, 1,23)
Green et al. (2015) TECOS (4, 5)	30–44	Для рСКФ <60, n=3324, информации по группам (ситаглиптин/плацебо) не представлено	70,1±7,9	31,1±6,4	0,96 (0,68, 1,32)	0,97 (0,70, 1,35)	0,85 (0,54, 1,32)	2,25 (0,44, 11,61)	-	-	1,10 (0,65, 1,87)	1,13 (0,53, 2,41)	0,85 (0,60, 1,20)

Применение. ПКТ – первичная конечная точка (в исследовании TECOS трехкомпонентная МАСЕ являлась ВКТ); ВКТ – вторичная конечная точка [в исследовании TECOS четырехкомпонентная МАСЕ являлась ПКТ];

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СО – стандартное отклонение; МКД – межквартильный диапазон; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал;

ИМТ – индекс массы тела.

† p < 0,05 при сравнении с показателем, полученным от пациентов с рСКФ <60.

С учетом массы различий между стратами с нормальной и сниженной функциями почек, а также дополнительным характером сравнительного анализа страт между собой к статистической значимости различий между стратами следует относиться с осторожностью, при этом сбалансированность групп алоглиптина и плацебо внутри каждой и страт по всем основным показателям позволяет сделать вывод: полученные значения ОР объективны и не смещены. Таким образом, у пациентов с СД2 с высоким риском MACE и сохраненной функцией почек терапия алоглиптином сопровождается снижением частоты трех- и четырехкомпонентных MACE и смертей от сердечно-сосудистых причин.

В исследованиях CARMELINA и SAVOR-TIMI-53 не обнаружено статистически значимого влияния линаглиптина или саксаглиптина на риск наступления комбинированной первичной конечной точки MACE, а также риска наступления отдельных событий-компонентов MACE вне зависимости от уровня рСКФ, в связи с чем углубленный анализ данных исследований не проводился [8, 9].

В исследовании TECOS влияние ситаглиптина было статистически значимым в общей популяции в отношении первичной (четырёхкомпонентной MACE) и вторичной (трехком-

понентной MACE) конечных точек, но только при анализе с использованием набора данных «по протоколу» (per-protocol analysis) при использовании набора данных «по намерению лечить» (intention-to-treat analysis) ни по одному из изученных параметров различий между группами выявлено не было [10]. Кроме того, был проведен анализ риска наступления первичной конечной точки в заранее выделенных подгруппах в зависимости от исходной рСКФ и не было выявлено значимого влияния функции почек в подгруппах с рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² (ОР=0,92 [95% ДИ: 0,78–1,10]) и с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОР=1,00 [95% ДИ: 0,89–1,13]) (p=0,443). Тем не менее проведен дополнительный анализ данных исследования TECOS с целью углубленной оценки влияния функции почек (популяция исследования была разделена на подгруппы с рСКФ 30–44, 45–59, 60–89 и 90 и более мл/мин/1,73 м²) [11]. Ожидается с учетом результатов анализа основного исследования и небольшого размера подгрупп (особенно подгрупп с низкими значениями рСКФ, в которых получено всего несколько десятков событий по каждой конечной точке), что ни в одной подгруппе не было показано статистически значимого влияния ситаглиптина ни на первичную, ни на все изученные вторичные конечные точки.

Сердечно-сосудистые исходы при комбинированной терапии с метформином

С целью оценки влияния на сердечно-сосудистые исходы комбинированной терапии иДПП-4 и метформином проанализировано три клинических исследования, соответствовавших критериям включения [12–14]. Дополнительно в обзор включено исследование, в котором провели объединенный анализ 20 клинических исследований с использованием плацебо или активного контроля, в которых оценивали эффективность применения саксаглиптина, в т.ч. в комбинации с метформином, у пациентов с СД2 [15]. Дизайн исследований, включенных в обзор, отражен в табл. 6. В табл. 7 представлены исходные характеристики исследуемых популяций. В отличие от субанализа влияния функции почек на частоту сердечно-сосудистых событий при терапии иДПП-4 в исследованиях, включенных в обзор сердечно-сосудистых исходов при терапии метформином, в исследовании EXAMINE популяции были сопоставимыми по исходным характеристикам. В других исследованиях данных статистического сравнения исходных характеристик в публичных источниках не представлено.

Сводные результаты исследований по влиянию комбинации ингибито-

Таблица 6. Дизайн исследований, направленных на оценку влияния ингибиторов ДПП-4 и метформина на сердечно-сосудистые исходы

Исследование	Исследуемая популяция	Исследуемый препарат	Доза (мг/сут)	Контроль	Конечные точки
White et al. (2018) EXAMINE (7)	Пациенты с СД2. ОКС за 15–90 дней до рандомизации. HbA _{1c} 6,5–11% (7–11 на фоне терапии инсулином)	Алоглиптин+ метформин	6,25–25 в зависимости от рСКФ	Плацебо+ метформин	ПКТ: 3-компонентная MACE. ВКТ: 4-компонентная MACE. Компоненты комpositивной ПКТ и ВКТ
Gallwitz et al. (2012) (6)	Пациенты с СД2. HbA _{1c} 6,5–10%. ИМТ ≤40 кг/м ²	Линаглиптин+ метформин	5	Глимепирид+ метформин	ПКТ: 4-компонентная MACE†. ВКТ: компоненты комpositивной точки
Iqbal et al. (2014) (9) Объединенный анализ 20 исследований	Пациенты с СД2	Саксаглиптин Саксаглиптин+ метформин	2,5 или 5	Плацебо или активный контроль	ПКТ: 3-компонентная MACE
Matthews et al. (2019) (8) VERIFY	Пациенты с СД2. HbA _{1c} 6,5–7,5%. ИМТ – 22–40 кг/м ²	Вилдаглиптин+ метформин	100	Метформин+ плацебо	ПКТ: MACE*

Примечание. ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; MACE – большое сердечно-сосудистое событие (major adverse cardiovascular event); СД – сахарный диабет; ОКС – острый коронарный синдром; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ПКТ – первичная конечная точка; ВКТ – вторичная конечная точка.

† в состав ПКТ включали помимо смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии; * смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности

Таблица 7. Исходные характеристики пациентов в исследованиях, направленных на оценку влияния ингибиторов ДПП-4 и метформина на сердечно-сосудистые исходы

Показатели	White et al. (2018) EXAMINE (7)		Gallwitz et al. (2012) (6)		Iqbal et al. (2014) (9)		Matthews et al. (2019) (8) VERIFY	
	алоглиптин	плацебо	линаглиптин	глимепирид	саксаглиптин	контроль	вилдаглиптин	плацебо
Число пациентов, n	693	705	776	775	5701	3455	998	1003
Возраст (лет), среднее±СО	59,8±9,3	60,0±9,4	-	-	-	-	54,1±9,5	54,6±9,2
Возраст 65 лет, n (%)	-	-	251 (32)	255 (33)	1020 (17,9)	689 (19,9)	-	-
Мужчины, %*	70,9	69,7	462 (60)	471 (61)	2802 (49,1)	1759 (49,1)	545 (54,6)	515 (51,3)
Длительность СД2 (лет), среднее±СО†	8,5±6,9	8,8±7,3	-	-	-	-	3,3 (1,0; 9,8)	3,4 (0,9; 10,4)
Длительность СД2 >5 лет, n (%)	-	-	398 (52)	406 (54)	2107 (37)	1373 (39,7)	-	-
ИМТ (кг/м ²), среднее ± СО	28,9±5	29,1±5,7	30,2±4,8	30,3±4,6	-	-	31,2±4,8	31,0±4,7
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	-	-	-	-	2780 (48,8)	1564 (45,3)	-	-
Расовая принадлежность, %*								
Европеоидная	69,1	68,2	660 (85)	659 (85)	3707 (65)	2034 (58,9)	605 (60,6)	612 (61)
Монголоидная	22,4	24,1	94 (12)	96 (12)	1319 (23,1)	1001 (29,0)	186 (18,6)	187 (18,6)
Негроидная	4,3	4,0	20 (3)	18 (2)	217 (3,8)	102 (3,0)	26 (2,6)	23 (2,3)
Другая	4,2	3,7	2 (< 1)	2 (< 1)	458 (8,0)	318 (9,2)	181 (18,1)	181 (18,1)
Курение, %*	12,7	14,3	-	-	-	-	154 (15,4)	136 (13,6)
Артериальная гипертензия, %	78,6	80,4	-	-	-	-	-	-
ИМ в анамнезе, %	89,0	88,1	-	-	-	-	-	-
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
ЧКВ в анамнезе, %	61,5	59,0	-	-	-	-	-	-
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	10,7	11,5	-	-	-	-	-	-
СН в анамнезе, %	25,5	25,3	-	-	-	-	-	-
ОНИК в анамнезе, %	4,8	6,0	-	-	-	-	-	-
ЗПА в анамнезе, %	7,7	7,8	-	-	-	-	-	-

Примечание. ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; СО – стандартное отклонение; МКД – межквартильный диапазон; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СН – сердечная недостаточность; ЗПА – заболевание периферических артерий; ОНИК – острое нарушение мозгового кровообращения.

* для исследований Gallwitz et al. (2012), Iqbal et al. (2014) и Matthews et al. (2019) данные указаны в формате n (%); † для исследования Matthews et al. (2019) указаны медиана и МКД.

ров ДПП-4 с метформином на сердечно-сосудистые исходы представлен в табл. 8. В исследовании EXAMINE

при анализе комбинированной первичной конечной точки MACE с использованием метода Каплана–

Мейера ОР для комбинации алоглиптина и метформина по сравнению с метформином и плацебо составило

Таблица 8. Результаты исследований, направленных на оценку влияния терапии ингибиторами ДПП-4 и метформином на сердечно-сосудистые исходы

Исследование	Группа терапии (n)	Возраст (лет), среднее±СО или медиана (МКД)	ИМТ (кг/м ²), среднее±СО или медиана (МКД)	ПКТ ОР (95% ДИ)	Смерть от сердечно-сосудистых причин ОР (95% ДИ)	Нефатальный ОИМ ОР (95% ДИ)	Нефатальный инсульт ОР (95% ДИ)
White et al. (2018) EXAMINE (7)	Алоглиптин+метформин, n=693	59,8±9,3	28,9±5	0,77	0,49	0,94	0,92
	Плацебо+метформин, n=705	60±9,4	29,7±5,7	(0,55–1,08)	(0,28–0,84)†	(0,59–1,5)	(0,35–2,38)
Gallwitz et al. (2012) (6)	Линаглиптин+метформин, n=776	59,8±9,4	30,2±4,8	0,46	1	0,6	0,27
	Глимепирид+метформин, n=775	59,8±9,4	30,3±4,6	(0,23–0,91)†	(0,14–7,07)	(0,22–1,64)	(0,08–0,97)†
Iqbal et al. (2014) (9) Объединенный анализ 20 исследований*	Саксаглиптин, 2,5 мг/сут, n=1346	-	-	0,33	-	-	-
	Саксаглиптин, 5 мг/сут, n=3184	-	-	(0,1–0,89)	-	-	-
	Саксаглиптин+метформин, n=3287	-	-	0,74	-	-	-
Matthews et al. (2019) (8) VERIFY	Вилдаглиптин+метформин, n=998	54,1±9,5	31,2±4,8	(0,4–1,36)	-	-	-
	Метформин+плацебо, n=1003	54,6±9,2	31±4,7	0,93	-	-	-
				0,71	-	-	-
				(0,42–1,19)	-	-	-

Примечание. ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; СО – стандартное отклонение; МКД – межквартильный диапазон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела.

† p < 0,05; * данные представлены в виде отношения частоты репортирования (95% ДИ), результаты статистического сравнения не представлены.

0,77 (95% ДИ: 0,55–1,08, $p=0,123$ при межгрупповом сравнении). Таким образом, увеличения или уменьшения риска наступления комбинированной первичной конечной точки МАСЕ при терапии алоглиптином не происходило. Отношение рисков развития нефатального инфаркта миокарда при терапии алоглиптином по сравнению с плацебо составило 0,94 (95% ДИ: 0,59–1,5, $p=0,803$), развития нефатального инсульта на фоне приема алоглиптина по сравнению с плацебо $OR=0,92$ (95% ДИ: 0,35–2,38, $p=0,859$) соответственно [13]. В то же время у пациентов, получавших алоглиптин и метформин, риск смерти от сердечно-сосудистых причин оказался статистически значимо ниже, чем среди больных СД2, получавших только метформин ($OR=0,49$ [95% ДИ: 0,28–0,84], $p=0,01$). При оценке риска смерти от всех причин установлено, что среди пациентов, получавших метформин и алоглиптин, по сравнению с пациентами, которые получали только метформин, OR для смерти от всех причин составило 0,49 (95% ДИ: 0,28–0,84, $p=0,033$). Таким образом, добавление алоглиптина к метформину сопровождалось уменьшением риска как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [13].

В исследовании Gallwitz et al. (2012) в состав четырехкомпонентной первичной конечной точки были включены смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. У пациентов, которые получали линаглиптин и метформин, OR наступления комбинированной конечной точки по сравнению с пациентами, которые получали метформин и глимепирид, составило 0,46 (95% ДИ: 0,23–0,91, $p=0,02$). Авторы также показали снижение риска нефатального инсульта при терапии комбинацией линаглиптина и метформина ($OR=0,27$ [95% ДИ: 0,08–0,97], $p=0,03$). Существенных различий риска смерти от сердечно-сосудистых причин в данном исследовании не обнаружено, как и риска развития нефатального инфаркта миокарда, $OR=0,6$ (95% ДИ: 0,22–1,64) [12].

В исследовании Iqbal et al. (2014) в качестве первичной конечной точки

оценивали частоту любых МАСЕ. В анализ включены данные 20 исследований независимо от используемых комбинаций саксаглиптина с другими препаратами, а также независимо от препаратов сравнения. Отдельно проводился анализ частоты МАСЕ среди пациентов, которые получали комбинацию саксаглиптина (независимо от дозы) и метформина. В данной популяции пациентов отношение частоты репортирования МАСЕ не имело существенных различий по сравнению с группами контроля и составило 0,93 (95% ДИ: 0,44–1,99). В исследовании не проводили анализа отношения частоты репортирования для отдельных компонентов МАСЕ. В то же время для пациентов, которые получали саксаглиптин в суточной дозе 2,5 мг независимо от сопутствовавшей терапии, отношение частоты репортирования МАСЕ было значительно ниже, чем у пациентов контрольных групп, и составило 0,33 (95% ДИ: 0,1–0,89) [15].

В исследовании VERIFY Matthews et al. (2019) показано, что OR наступления комбинированной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности) при терапии видаглиптином и метформином по сравнению с применением метформина и плацебо составило 0,71 (95% ДИ: 0,42–1,19, $p=0,19$). Таким образом, риск МАСЕ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности был сопоставимым между группами. Авторы отметили, что статистическую мощь исследования не рассчитывали для формальной оценки данной конечной точки, которая носила поисковый характер [14].

Обсуждение

Целью данного систематического обзора стала оценка влияния ингибиторов ДПП-4 на риск сердечно-сосудистых событий в подгруппах пациентов с различной функцией почек, а также среди пациентов, которые получали препараты данного класса в качестве дополнения к метформину.

При анализе результатов включенных исследований показано, что терапия алоглиптином была ассоциирова-

на со снижением риска наступления трехкомпонентной и четырехкомпонентной конечной точки МАСЕ среди пациентов с нормальной функцией почек ($pCKФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м²), но не среди пациентов со сниженной функцией почек. У пациентов с нормальной функцией почек также наблюдали уменьшение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, чего не отмечали у больных со сниженной функцией почек [7]. В исследованиях других представителей класса иДПП-4 (CARMELINA, SAVOR-TIMI-53 и TECOS) данные закономерности не были отмечены, не было выявлено разницы в риске наступления сердечно-сосудистых исходов, ни риска наступления композитных трех- или четырехкомпонентных МАСЕ, ни их отдельных компонентов [8–11]. К ограничениям анализа исследования эффективности иДПП-4 в зависимости от функции почек стоит отнести существенную гетерогенность исходных подгрупп, в связи с чем не стоит выносить однозначные суждения о достоверности результатов.

Добавление алоглиптина к метформину по сравнению с приемом только метформина приводило к снижению риска наступления МАСЕ, а также смерти от сердечно-сосудистых причин и от всех причин [13]. В другом исследовании применение комбинации линаглиптина и метформина было ассоциировано с меньшим риском наступления МАСЕ или нефатального инсульта, чем с использованием глимепирида в комбинации с метформином. Стоит, однако, отметить, что в данном исследовании не было группы сравнения на монотерапии метформином [12]. На основании данных анализа результатов 20 клинических исследований не удалось установить влияние комбинации метформина и саксаглиптина на риск сердечно-сосудистых событий [15]. Видаглиптин в комбинации с метформином по сравнению с монотерапией метформином также не снижал риска наступления четырехкомпонентной конечной точки МАСЕ [14].

Заключение

Таким образом, анализ исследований, включенных в обзор, показал воз-

можный протекторный эффект алоглиптина на риски развития отдельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нормальной функцией почек или начальными стадиями ХБП (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) и нормаальбуминурией, а также при использовании в комбинации с метформином. Однако данные результаты не были показаны на других представителях класса, что позволяет предположить, что выявленные различия рисков сердечно-сосудистых событий, вероятно, не относятся к класс-эффекту иДПП-4. При этом разница в результатах

проанализированных исследований может быть обусловлена особенностями дизайна исследований, разницей в популяциях включенных пациентов и исходного уровня сердечно-сосудистого риска, распространенностью сопутствующих коморбидных патологий и пр. Выявленные взаимосвязи вызывают интерес и требуют подтверждения в будущих исследованиях, в т.ч. по изучению эффективности и безопасности различных комбинации сахароснижающей терапии с использованием иДПП-4. Кроме того, результаты систематического обзора демон-

стрируют практикующим врачам, что интенсификация сахароснижающей терапии иДПП-4 является рациональной и безопасной опцией, согласующейся с российскими и международными клиническими рекомендациями, и, что наиболее важно, может улучшать прогноз, качество и продолжительность жизни пациентов с СД2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ma C.X., Ma X.N., Guan C.H., et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol* 21, 74 (2022). Doi: 10.1186/s12933-022-01516-6.
2. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83–3. Doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7258):405–12. Doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
4. Robins S.J., Rubins H.B., Faas F.H., et al. Resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*. 2003;26(5):1513–17. Doi: 10.2337/diacare.26.5.1513.
5. Stephanie A., Amiel P.A., et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–96. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59. Doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
7. Ferreira J., Mehta C., Sharma A., et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. *BMC Med*. 2020;18(1):165. Doi: 10.1186/s12916-020-01616-8.
8. Perkovic V., Toto R., Cooper M.E., et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1803–12. Doi: 10.2337/dc20-0279.
9. Udell J.A., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(4):696–705. Doi: 10.2337/dc14-1850.
10. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. Doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
11. Cornel J.H., Bakris G.L., Stevens S.R., et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2304–10. Doi: 10.2337/dc16-1415.
12. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T., et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475–83. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6.
13. White W.B., Heller S.R., Cannon C.P., et al. Alogliptin in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Metformin and Sulfonylurea Therapies in the EXAMINE Trial. *Am J Med*. 2018;131(7):813–19.e5. Doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.023.
14. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–29. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
15. Iqbal N., Parker A., Frederich R., Donovan M., Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:33. Doi: 10.1186/1475-2840-13-33.

Поступила / Received: 11.11.2022

Принята в печать / Accepted: 25.11.2022

Автор для связи: Нина Александровна Петунина, д.м.н, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой эндокринологии Института клинической медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; napetunina@mail.ru

Corresponding author: Nina A. Petunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; napetunina@mail.ru

ORCID:

Петунина Н.А. (N.A. Petunina), <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>

Мартиросян Н.С. (N.S. Martirosyan), <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>

Валеева Ф.В. (F.V. Valeeva), <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

ПОСТАВЬ ДИАБЕТ на паузу



Випидия[®]
алоглиптин

Випдомет[®]
алоглиптин+метформин

↓ нефатального ИМ*
-14%¹

↓ MACE**
-19%¹

↓ СС смертности*
-39%¹

**Единственный иДПП-4*, показавший снижение риска
СС осложнений** у пациентов СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 кв. м^{2,3}**

*По результатам проведенного субанализа исследования EXAMINE² в подгруппе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ИМ - инфаркт миокарда

**Конечная точка MACE - большие нежелательные (неблагоприятные) сердечно-сосудистые события. Комбинированная конечная точка времени до развития всех случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода.

1. Ferreira, et al. BMC Medicine. 2020; 18: 165. URL: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.

2. Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

3. Ferreira et al. BMC Medicine (2020) 18:165 <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01616-8>.

Показание первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России не зарегистрировано.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы.



100825
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13,
www.stada.ru.
POS-20241215-0141



Для просмотра
инструкции
по применению
отсканируйте QR-код:

Больше информации
на сайте
www.endocrinology.ru -
отсканируйте QR-код!

