

# Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты экспериментальной модели BRAVO

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
t.y.demidova@gmail.com

## Аннотация

Сердечно-сосудистые осложнения на сегодняшний день являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Хроническая гипергликемия запускает цепь событий, которые приводят к нарушению функции эндотелия и, как следствие, к развитию атеросклероза с последующим формированием клинических проявлений ишемической болезни сердца. Глюкозозависимые механизмы, лежащие в основе сосудистой патологии при сахарном диабете 2 типа, нарушают электролитный баланс в клетке, запускают оксидативный стресс, тем самым изменяя структуру и функцию магистральных сосудов. В связи с этим возникает потребность в прогнозе и долгосрочном управлении сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, инсулинорезистентность, инсулин гларгин/ликсисенатид, экспериментальная модель BRAVO.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты экспериментальной модели BRAVO. FOCUS Эндокринология. 2021; 62–66. 4: DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0051

## Reducing the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: results obtained using the BRAVO experimental model

Tatiana Yu. Demidova, Mar'yam Ya. Izmaylova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
t.y.demidova@gmail.com

## Abstract

Nowadays, cardiovascular complications are the leading cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus. Chronic hyperglycemia triggers the chain of events, which results in endothelial dysfunction, and, therefore, in atherosclerosis with subsequent formation of the CAD clinical manifestations. The glucose-dependent mechanisms, underlying vascular disease in type 2 diabetes mellitus, disturb electrolyte balance in the cell, and induce oxidative stress, thereby altering the structure and function of major vessels. In this regard, there is a need for prediction and long-term management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiovascular complications, insulin resistance, insulin glargine/lixisenatide, BRAVO experimental model.

**For citation:** Demidova T. Yu., Izmaylova M. Ya. Reducing the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: results obtained using the BRAVO experimental model. FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 62–66. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0051

Сахарный диабет (СД) – серьезный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гипергликемия, инсулинорезистентность (ИР), повышенный уровень жирных кислот усиливают оксидативный стресс, нарушают передачу сигналов протеинкиназы С и увеличивают образование конечных продуктов гликирования, что приводит к воспалению, сужению просвета сосудов, тромбозу и атерогенезу [1].

Распространенность СД неуклонно растет с каждым годом. С другой стороны, ССЗ являются частым спутником и основной причиной смертности у пациентов с СД. По данным последних исследований, пациенты с СД 2 типа (СД 2) имеют в 2–3 раза более высокий риск развития ССЗ и смерти от них. Более того, ученые сделали вывод, что у пациентов с СД 2 в возрасте 40 лет ожидаемая продолжительность жизни на 8 лет короче, чем у людей без СД. От 24 до 30% госпитализаций и около 1/3 смертей у пациентов с СД происходят по причине осложнений ССЗ [3].

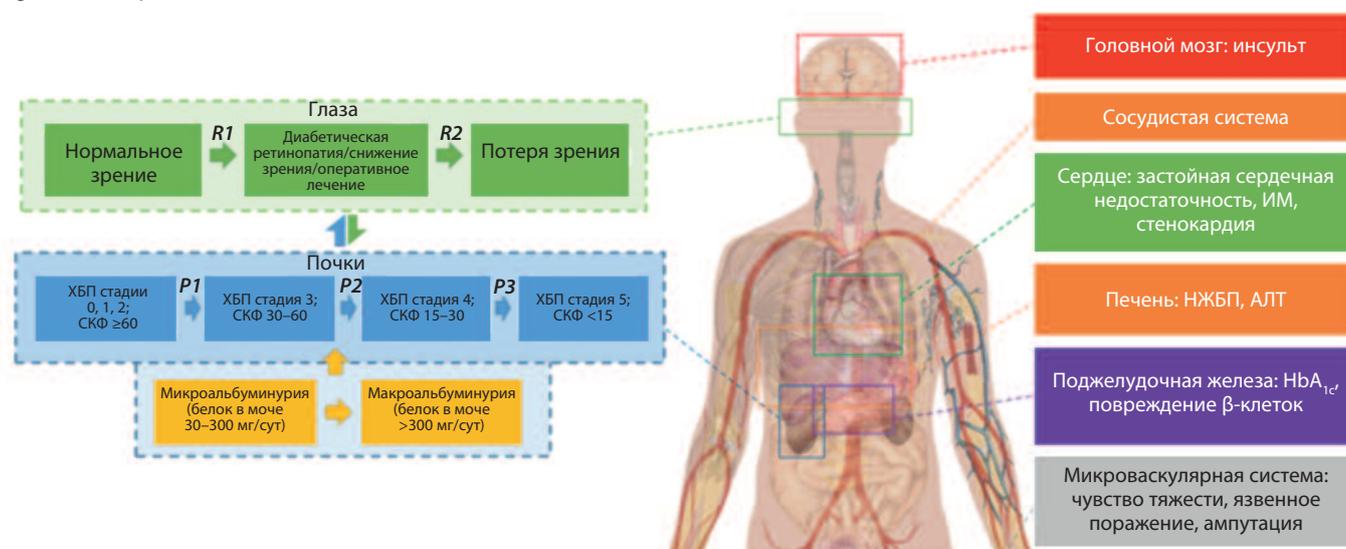
Крупномасштабные клинические исследования по оценке кардиопротективного действия сахароснижающих препаратов продолжают. Однако теперь ученых интересуют не только наличие протективного действия, но и эффективность комбинированных препаратов для терапии СД 2 в отношении многолетнего управления риска осложнений, связанных с СД, поскольку долгосрочная эффективность и безопасность монотерапии уже хорошо изучены, а вот комбинированные препараты требуют более тщательного изучения.

## Цель

Эффективность краткосрочного снижения уровня гликемии на фоне иГларЛикси (фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ед/мл и ликсисенатида) оценивалась в ходе 6-месячного клинического исследования у пациентов с СД 2.

Рис. 1. Экспериментальная модель BRAVO.

Fig. 1. BRAVO experimental model.



Примечание. \*BRAVO – Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМ – инфаркт миокарда; НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; АЛТ – аланинаминотрансфераза; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.

В данном исследовании на фоне терапии ГларЛикси с помощью имитационной модели оценивался 5-летний риск развития осложнений у пациентов с СД2.

## Методы

Данные об эффективности иГларЛикси были взяты из исследования LixiLan-O, в котором оценивались эффективность и безопасность иГларЛикси по сравнению с обоими компонентами – иГлар (инсулин гларгин) и Ликси (ликсисенатид) в отдельности у пациентов с СД 2, декомпенсированных на фоне приема метформина с или без второго перорального сахароснижающего препарата (ПССП) в течение 6 мес [4].

Данные об эффективности стандартной терапии (СТ) были взяты из результатов СТ клинического исследования ORIGIN, в котором оценивалось влияние базального инсулина гларгин на сердечно-сосудистые исходы по сравнению с СТ в течение 6 мес [5].

В данной модели стандартизировали исходные характеристики группы иГларЛикси и СТ по данным клинического исследования ACCORD, участниками которого были пациенты из США с СД, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [6], средним возрастом 62 года и средней продолжительностью СД 10 лет.

### Экспериментальная модель BRAVO\* [7–9]

BRAVO представляет собой глобально откалиброванную модель микросимуляции профиля пациента с дискретным временем.

Модель анализирует профиль риска пациента (например, демографические данные, биомаркеры, терапию, историю болезни) для прогнозирования широкого спектра осложнений (рис. 1).

Модель прошла внешнюю валидацию и калибровку.

На основании имитационной модели СД BRAVO было спрогнозировано развитие 5-летних осложнений с уче-

том исходных характеристик пациентов и эффективности терапии.

Моделирование проводилось для двух альтернативных сценариев:

- 1) оптимистичный сценарий: шестимесячная относительная эффективность иГларЛикси (т.е. иГларЛикси-СТ), длительность – 5 лет;
- 2) консервативный сценарий: снижение относительной эффективности иГларЛикси до нуля в течение 5 лет.

Таблица 1. Базовые демографические и клинические характеристики пациентов в группе иГларЛикси  
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the iGlarLixi group

	Группа терапии иГларЛикси
Возраст, лет	64,79
Пол – женский, %	45
Расовая принадлежность, %	
Кавказская	72
Другая	28
Продолжительность СД, годы	10,53
HbA <sub>1c</sub> , %	8,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,28
Курение, %	10
Инсульт, %	07
ХСН, %	04
Инфаркт миокарда	13
Стенокардия	09
Артериальное давление, мм рт. ст.	136/94
ЛПНП, мг/дл	104,47

Примечание. HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

### Результаты

Базовые демографические и клинические характеристики пациентов в группе иГларЛикси представлены в табл. 1.

#### Клинические результаты с иГларЛикси по сравнению со СТ

Результаты экспериментальной модели BRAVO продемонстрировали, что иГларЛикси по сравнению с СТ снижает  $HbA_{1c}$  (-1,4%), САД (-3,4 мм рт. ст.) и ИМТ (-0,6 кг/м<sup>2</sup>) в течение 6 мес терапии.

Результаты оптимистичного сценария относительной эффективности терапии иГларЛикси длительностью 6 мес с прогнозом в течение 5 лет представлены на рисунке 2.

#### Ключевые выводы

- Терапия иГларЛикси продемонстрировала снижение 5-летнего риска макрососудистых осложнений, микрососудистых осложнений и смертности.
- На рис. 2 представлены 95% доверительные интервалы (ДИ) относительных рисков для различных осложнений.

- Относительный риск серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) составил 0,77 (95% ДИ 0,67–0,88).

- Относительный риск смертности от всех причин составил 0,94 (95% ДИ 0,92–0,96).

Результаты консервативного сценария по снижению относительной эффективности иГларЛикси до нуля в течение 5 лет представлены на рисунке 3.

#### Ключевые выводы

В консервативном сценарии экспериментальной модели прогнозирования на фоне терапии иГларЛикси риск развития осложнений вследствие СД было ниже, чем в оптимистичном сценарии, однако снижение риска было статистически значимым.

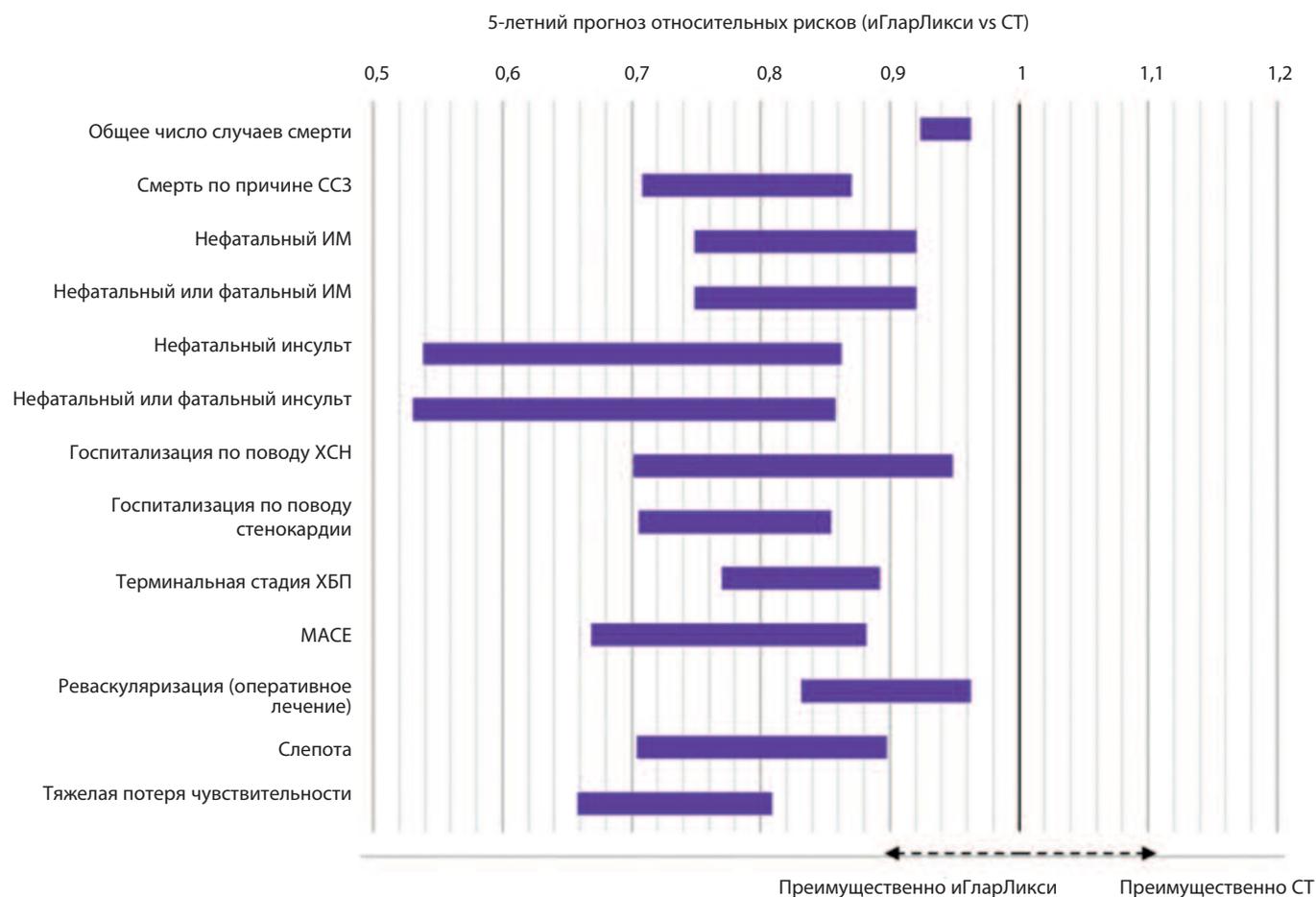
На рис. 3 представлены 95% доверительные интервалы (ДИ) относительных рисков для различных осложнений.

Относительный риск серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) составлял 0,86 (95% ДИ 0,75–0,96).

Относительный риск смертности от всех причин составил 0,96 (95% ДИ 0,92–0,98).

Рис. 2. Результаты оптимистичного сценария относительной эффективности терапии иГларЛикси длительностью 6 мес. Пятилетний прогноз относительных рисков (иГларЛикси vs СТ).

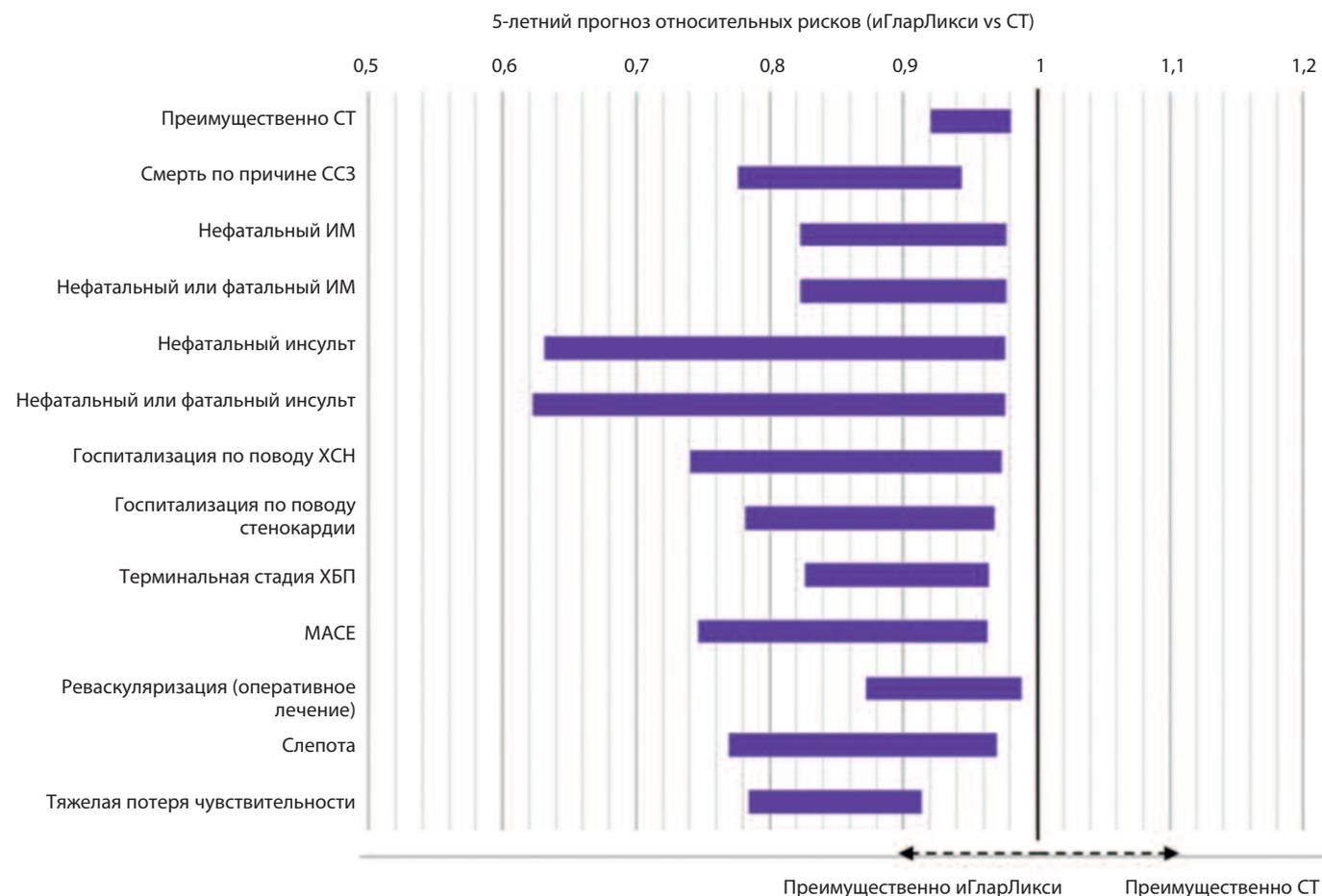
Fig. 2. Results obtained under the high scenario of the 6-month iGlarLixi therapy relative efficacy. Five-year forecast of relative risk (iGlarLixi vs ST).



Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; MACE – major adverse cardiac events (основные сердечно-сосудистые события).

Рис. 3. Результаты консервативного сценария по снижению относительной эффективности иГларЛикси до нуля в течение 5 лет. Пятилетний прогноз относительных рисков (иГларЛикси vs СТ).

Fig. 3. Results obtained under the conservative scenario of reducing the iGlarLixi relative efficacy to zero in 5 years. Five-year forecast of relative risk (iGlarLixi vs ST).



Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МАСЕ – major adverse cardiac events (основные сердечно-сосудистые события).

## Выводы

Экспериментальная модель прогнозирования рисков BRAVO продемонстрировала, что долгосрочная терапия иГларЛикси, фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида, может привести к значительному снижению развития осложнений у пациентов с СД2 и повышенным риском развития ССЗ.

Данная модель требует дальнейшего изучения с точки зрения установления дополнительной клинической пользы.

Ограничение. Популяция участников исследования ACCORD представляет собой пациентов с повышенным риском ССЗ и длительным течением СД. Результаты, полученные на основе данной модели, не представляется возможным экстраполировать на пациентов с более низким риском ССЗ и более короткой продолжительностью течения СД2.

## Заключение

Управление рисками развития осложнений – один из ключевых факторов в стратегии терапии пациентов с СД 2.

Экспериментальная модель BRAVO представляет особый интерес для клиницистов с точки зрения прогнозности таких осложнений и оценки усилий, которые потребуются для предотвращения развития таких осложнений.

Назначение перспективных препаратов в фиксированной комбинации, таких как иГларЛикси, с доказанным благоприятным профилем эффективности и безопасности [10] позволяет воздействовать на ключевые точки патогенеза СД2, а также значительно повышает приверженность пациентов к терапии.

Синергия в использовании новых научно-математических моделей для точного прогнозирования осложнений, клинический опыт врачей-эндокринологов может представлять собой успешную стратегию по борьбе с осложнениями СД, а также выявить «болевые точки», на которые врачу стоит обратить внимание, что в совокупности направлено на улучшение качества жизни пациентов с СД2.

## Литература / References

1. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018; 14 (6): 491–509. DOI: 10.2217/fca-2018-0045
2. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol* 2019; 56 (3): 331–339. DOI: 10.1007/s00592-018-1253-5
3. Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S et al. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention. *Mayo Clin Proc* 2019; 94 (2): 287–308. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.007
4. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39 (11): 2026–2035. DOI: 10.2337/dc16-0917
5. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 319–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858
6. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): 21i–33i. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003
7. Shao H, Fonseca V, Stoecker C et al. Novel Risk Engine for Diabetes Progression and Mortality in USA: Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes (BRAVO). *Pharmacoeconomics* 2018; 36 (9): 1125–1134. DOI: 10.1007/s40273-018-0662-1
8. Shao H, Yang S, Stoecker C et al. Addressing Regional Differences in Diabetes Progression: Global Calibration for Diabetes Simulation Model. *Value Health* 2019; 22 (12): 1402–1409. DOI: 10.1016/j.jval.2019.08.007
9. Shao H, Shi L, Fonseca VA. Using the BRAVO Risk Engine to Predict Cardiovascular Outcomes in Clinical Trials With Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1530–1536. DOI: 10.2337/dc20-0227
10. Goldman J, Trujillo JM. iGlarLixi: A Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 2017; 51 (11): 990–999. DOI: 10.1177/1060028017717281

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ma@uni-med.ru; ORCID: 00000001-6385-540X; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Измайлова Марьям Ярагиевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

**Mar'yam Ya. Izmaylova** – assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.11.2021