Глифлозины:
первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом

Тишковец Светлана Валерьевна
эндокринолог РКБ им. Н.А.Семашко
ст. преподаватель каф.терапии БГУ

АЛГОРИТМЫ МЗ РФ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
БОЛЬНЫМ СД
9-й выпуск, 2019 г
WWW.endocrincentr.ru

07.12.2019 г.

Новые тренды в лечении сахарного диабета

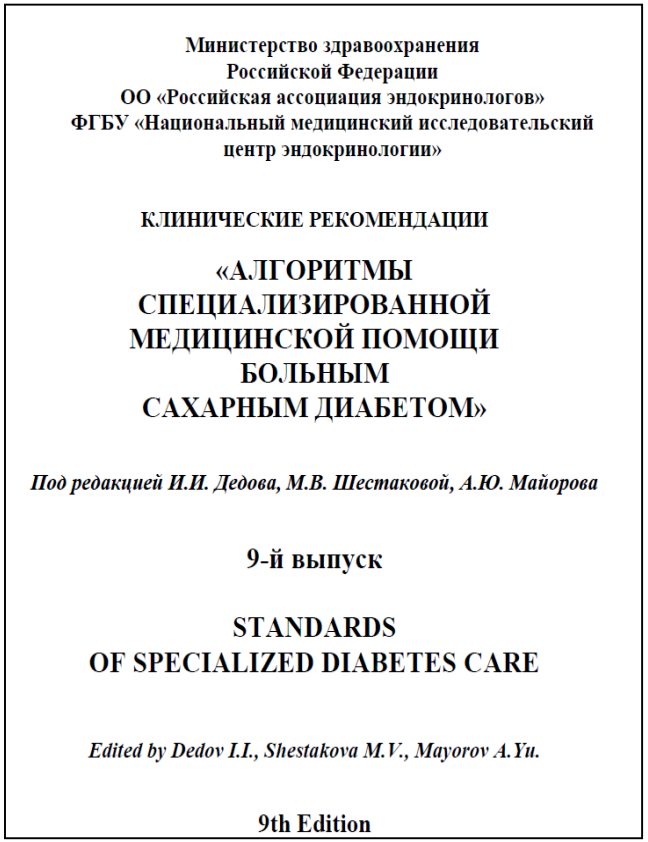
- Переход от глюкоцентрической тактики к тактике по снижению сердечно-сосудистых осложнений;
- Завершился этап развития терапии, когда критерием успеха был контроль отдельных абсолютных значений: глюкозы плазмы, HbA1c, уровня АД и др. показателей;
- Начался новый эволюционный этап в снижении рисков смерти у коморбидного и полиморбидного пациента.

Современная стратегия управления сахарным диабетом

Это достижение <u>целевых</u> показателей

HbA1c, АД, ХС ЛПНП

для <u>предотвращения</u> развития <u>осложнений</u>



Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ»

Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова

9-й выпуск

STANDARDS
OF SPECIALIZED DIABETES CARE

Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu.

9th Edition

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) тесно взаимосвязаны:

С одной стороны, по значимости в степени риска развития **инфаркта миокарда,** СД приравнивается к **ишемической болезни сердца.**

С другой стороны, у многих пациентов с ССЗ - имеется СД или предиабет .

У больных СД:

1) риск развития коронарного атеросклероза и ИБС повышен в 3 раза;

2) значительно более высокий уровень смертности вследствие ОКС и ИМ в сравнении с пациентами без СД.

Сахарный диабет способствует повышению частоты **церебрального атеросклероза**, увеличению риска развития мозгового инсульта в 4 раза и ухудшению его исходов: при наличии СД риск повторного инсульта увеличивается в 2 раза, риск развития деменции, связанной с инсультом – в 3 раза.

ССЗ являются основной причиной смертности у пациентов с СД и снижают продолжительность их жизни в среднем на 6 лет.

Особое значение повышение сердечно-сосудистого риска имеет для лиц молодого трудоспособного возраста, страдающих СД.

Григорий Павлович Арутюнов, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой терапии Московского Факультета ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава» Заслуженный врач РФ

Несмотря на существенный прогресс в управлении сердечно-сосудистыми рисками, все еще существует необходимость в дополнительных возможностях снижения сердечно-сосудистой смертности и влияния на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с СД2.

Конгресс Европейского общества кардиологии (ESC)
август-сентябрь 2019г. **Париж**
Конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) сентябрь 2019г. **Барселона**

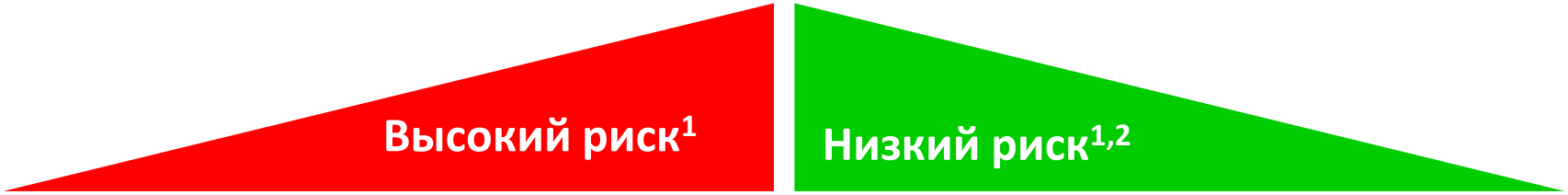
Хронический коронарный синдром

Европейские рекомендации 2019 г.

«Последние 5 лет были самым захватывающим периодом в исследованиях сахарного диабета, - поскольку впервые за всю историю изучения СД 2 у нас есть данные, которые указывают на положительный сердечно-сосудистый эффект от использования сахароснижающих препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Для ранее не получавших лекарственных препаратов пациентов с СД 2 и подтвержденным ССЗ с очень высоким риском, необходимо немедленно назначить ингибитор SGLT-2 или агонист рецепторов GLP-1, или добавить такой препарат к уже назначенной терапии метформином.

Сахароснижающие препараты с высоким и низким риском развития гипогликемий



Достоверно доказанное снижение риска сердечно-сосудистой смертности имеют:

Метформин – 39%	UKPDS
Эмпаглифлозин – 38%	EMPA-REG Outcome
Лираглутид – 22%	LEADER

1. 1. Nathan DM, et al. Diabetologia. 2009;52:17-306.
2. 2. Cefalu WT. Nature. 2007;81:636-49.

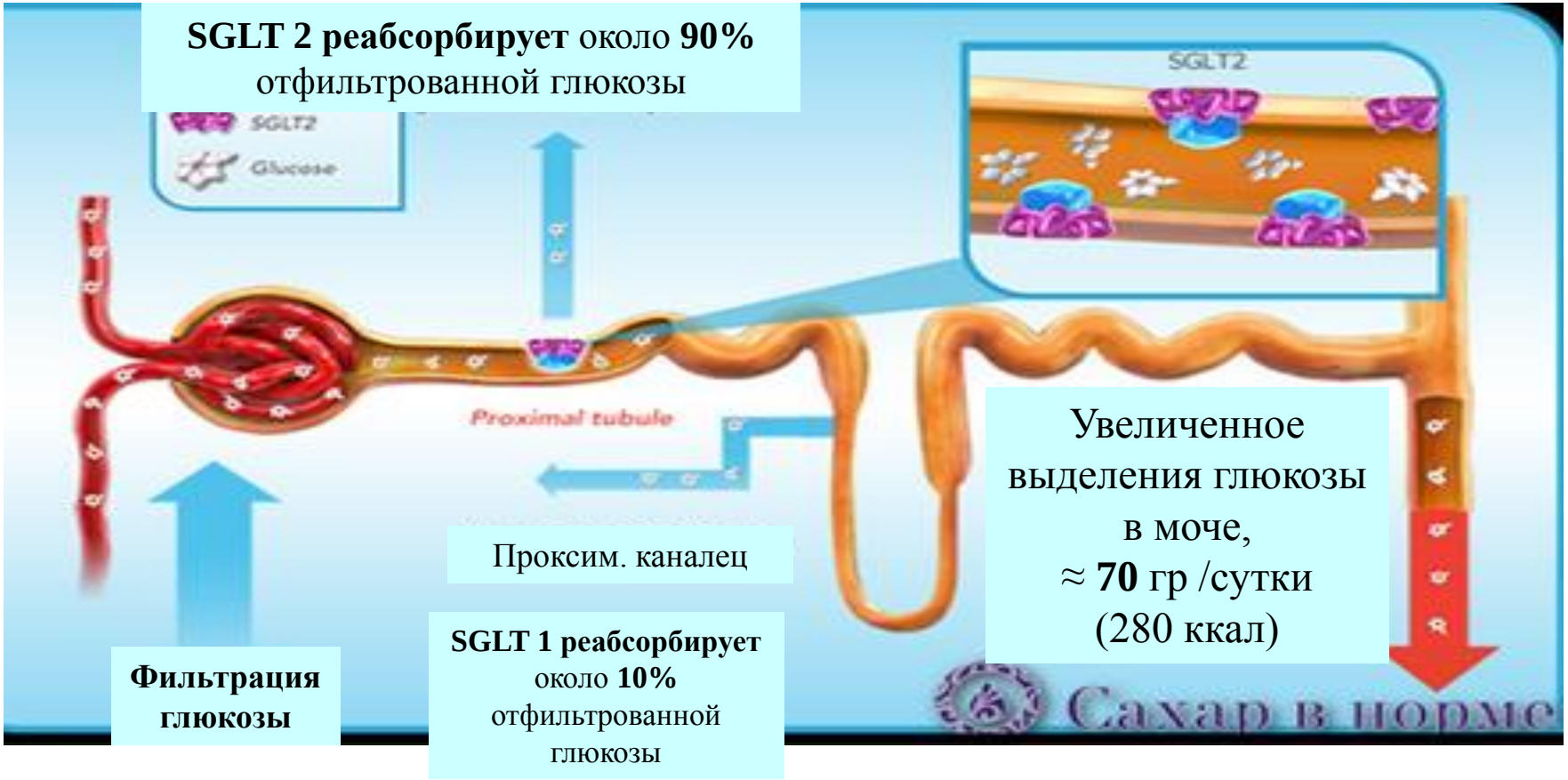
Что мы можем добавить к метформину или использовать вместо него?

Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках (глифлозины)

МНН и наименование	Снижение HbA1c при моно-терапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
● Эмпаглифлозин «**Джардинс**» 10 мг, 25 мг, Boehringer Ingelheim (Германия). ● Дапаглифлозин **«Форсига»** 5 мг, 10 мг, AstraZeneca *(Англия).* ● Канаглифлозин **«Инвокана»** 100 мг Johnson & Johnson (США). ● Ипраглифлозин **«Суглат»** 50 мг, Astellas (Япония). ● Эртуглифлозин **«Стеглатро»** 5 мг, 15 мг, MSD (США)	0,8-0,9%	-Низкий риск гипогликемии -Снижение массы тела -Эффект не зависит от наличия инсулина в крови -Умеренное ↓ АД	-Риск урогенит. инфекций -Риск гиповолемии -Высокая цена	Противопок. при кетоацидозе, берем-сти, лактации, сниж. СКФ <45 мл/мин. Требуется осторожность при назначении в пожилом возр, при хр урогенит инф, при приеме мочегонных средств

Беременность – только инсулинотерапия!

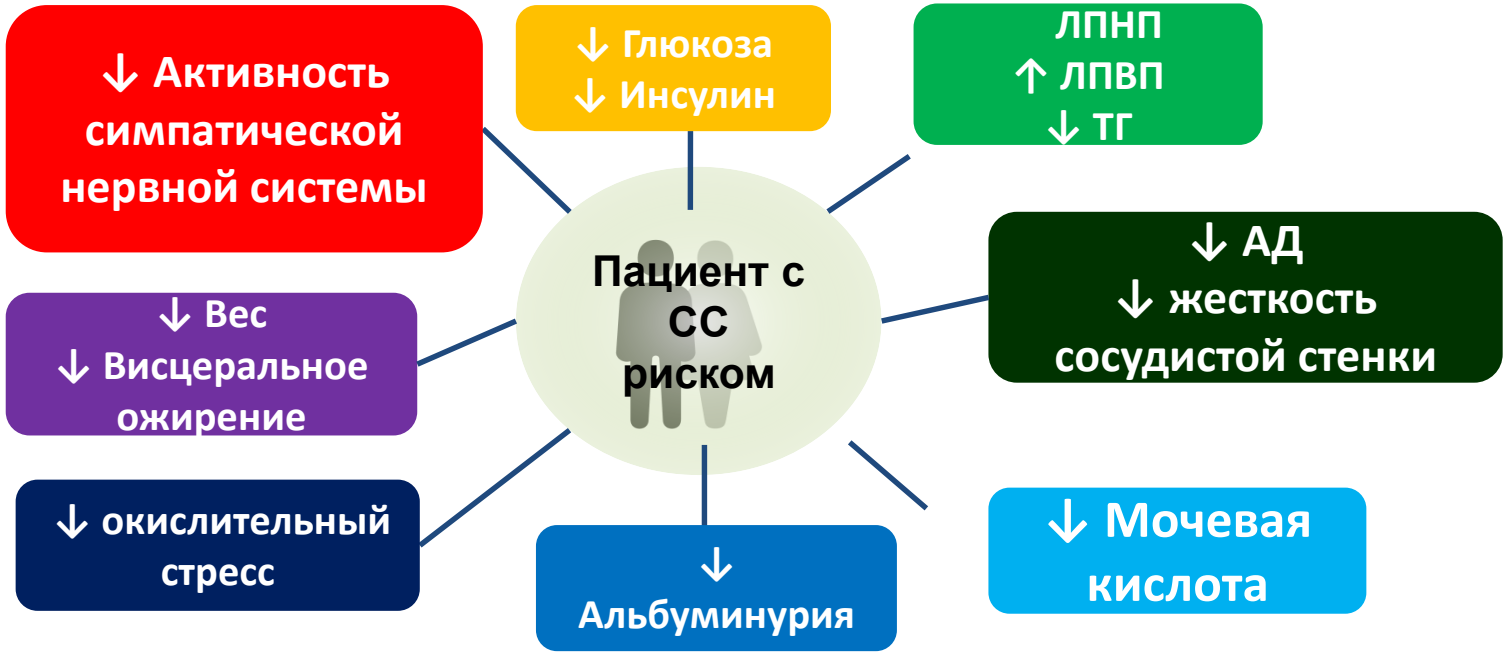
За рубежом: Лузеоглифлозин



В результате блокировки белкового переносчика натрий-глюкозного-котранспортера 2 типа (SGLT 2) развивается глюкозурия (≈ **70** гр/сут), понижается гликемия, что, соответственно, сопровождается потерей килокалорий вместе с мочой (≈ **280** ккал/сут).

NB - Побочное действие – может возникнуть инфекция мочевыводящих путей и половых органов – поэтому нужно предупредить пациента о необходимости тщательно следить за гигиеной

Механизмы влияния глифлозинов на снижение СС риска



- **Эмпаглифлозин (EMPA-REG Outcome):** снижение общей смертности на 32%, снижение сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;
- **Канаглифлозин (CANVAS):** снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 13%;
- **Дапаглифлозин (DECLARE-TIMI 58):** тенденция к снижению комбинированной конечной точки, не достигшая статистической достоверности; снижение на 17% частоты госпитализации по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистой смерти.

Клиническая задача

Пациент 67 лет, ИМТ 27, HbA1c 7,8%.
принимает Левемир 4 - 4 ед, Новорапид 8-8-8 ед,
В 2017 перенес ОНМК,
в 2018 установлен кардиостимулятор.
Гликемия до завтр – 8,8, после завтрака – 8,2,
до обеда – 7,7, после обеда – 8,8,
до ужина – 7,8, после ужина – 6,2,
в 22ч – 6,3, в 3ч – 7,5 ммоль/л.
Большие сложности с обучением рассчету ХЕ. **Ваша тактика?**

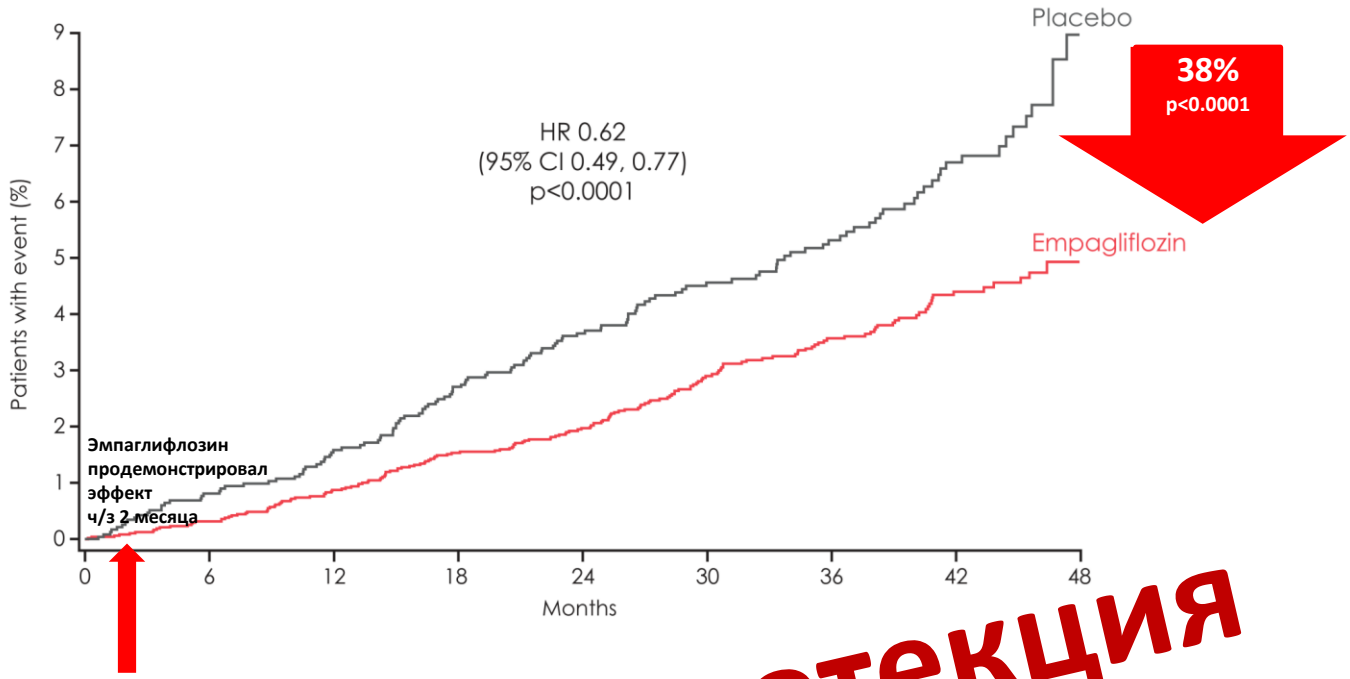
Оставлен Левемир. Отменен Новорапид.

Добавлен Джардинс 10 мг утром.

Через 1 год – состояние стабильное. HbA1c 8,1%.

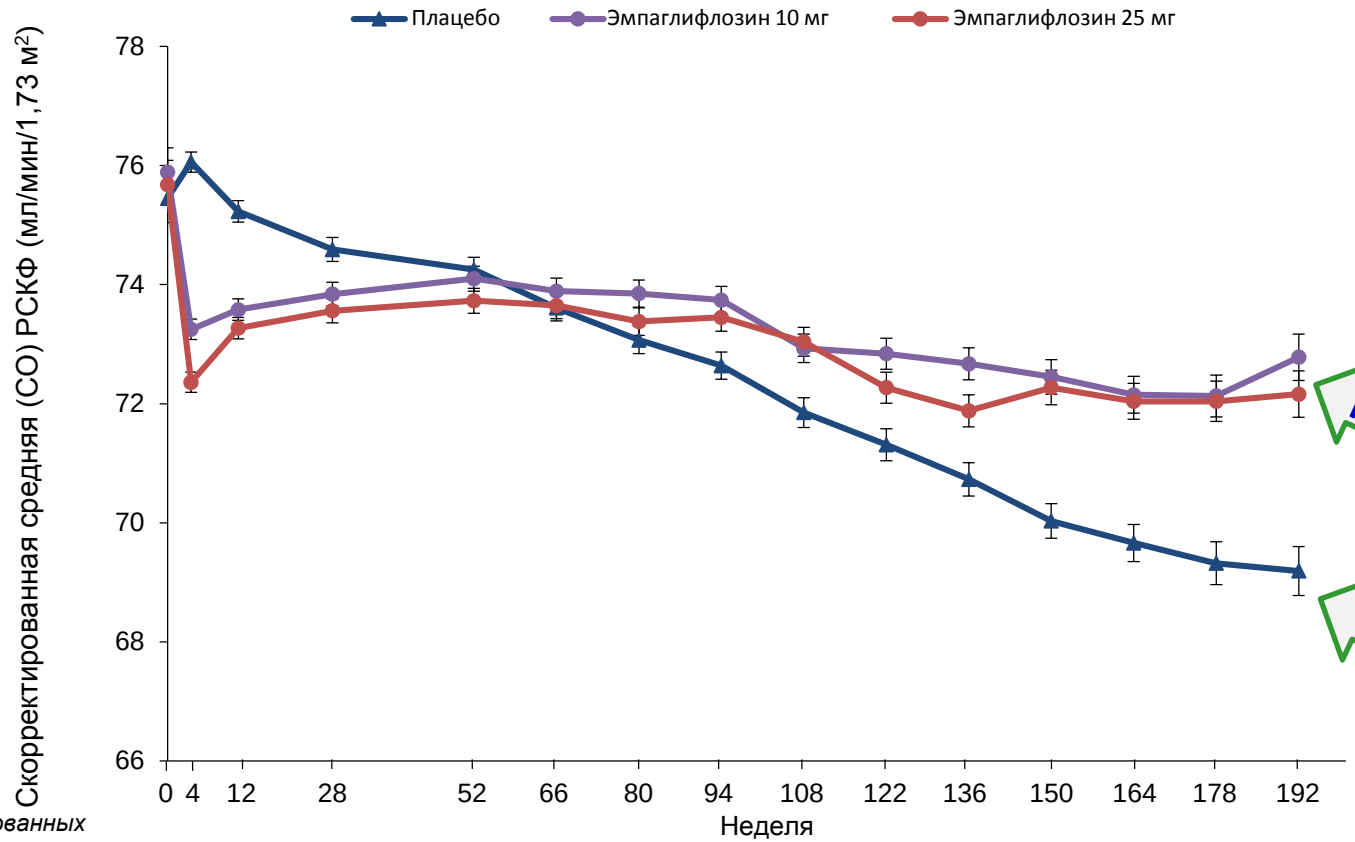
Сердечно-сосудистая смерть

снижение риска на 38%



Кардиопротекция

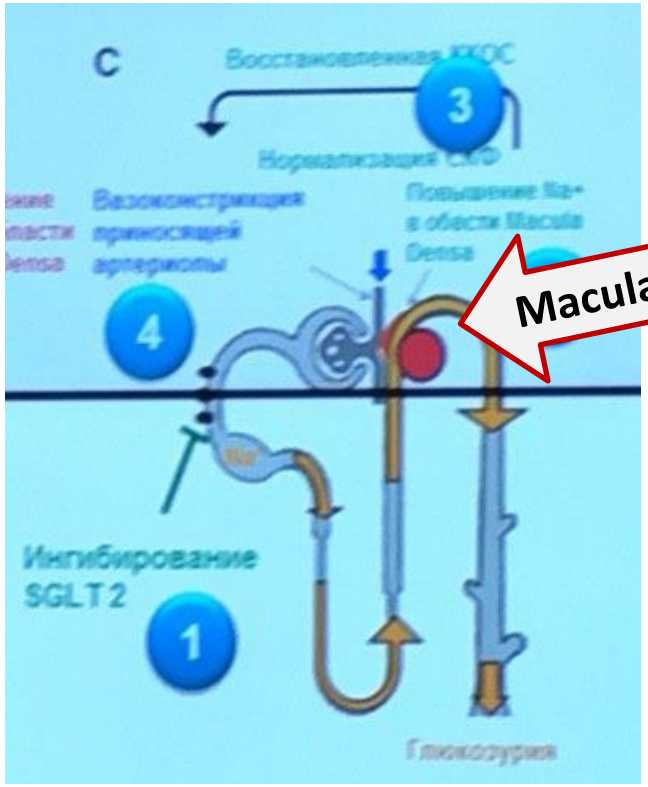
Расчетная СКФ (по формуле CKD-EPI) на протяжении 192 недель

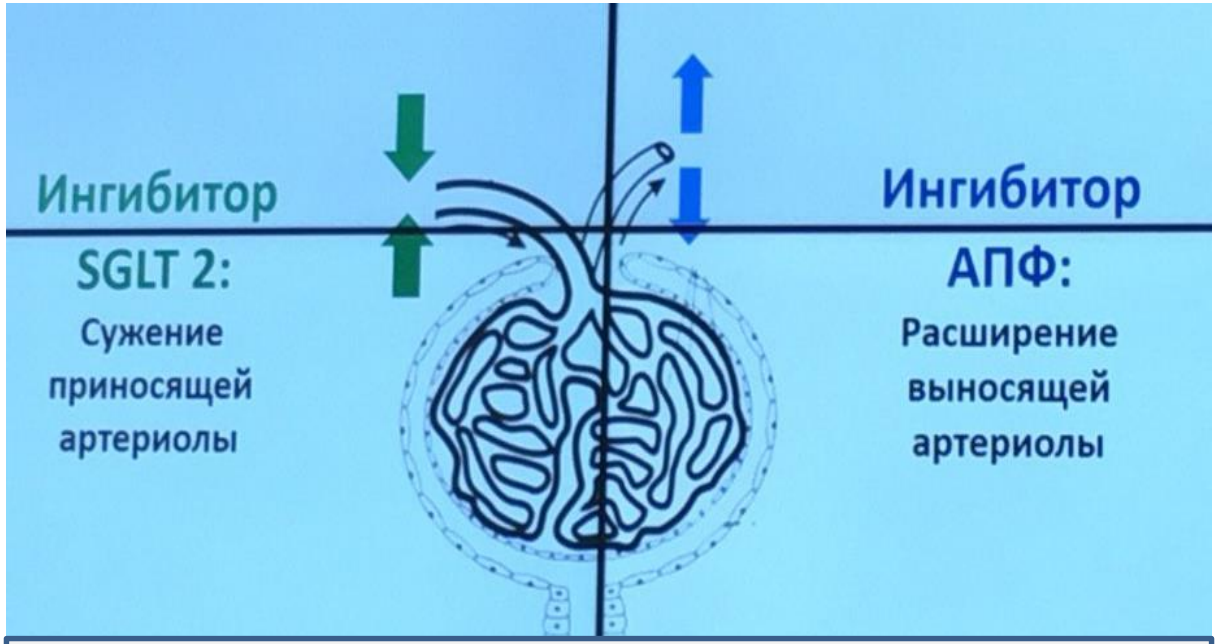


Кол-во проанализированных															
Плацебо	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Эмпаглифлозин 10 мг	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Эмпаглифлозин 25 мг	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524
Кол-во при последующем наблюдении за нежелательными явлениями/результатами															
Всего	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703

Анализ повторяющихся измерений по смешанной модели с предусмотренными переменными у всех пациентов, получивших ≥1 доз исследуемого препарата (OC-AD).
Все пациенты в исследовании смогли достичь визита исследования на неделе 94; после чего на основании дизайна исследования количество пациентов было уменьшено.
РСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; CKD-EPI, эпидемиологическое сотрудничество при хронической болезни почек.

Потенциал влияния на снижение давления в клубочках





Уменьшение внутриклубочковой гипертензии

Нормализация СКФ

Влияние глифлозина на почечные исходы при СД2

Джанака Караллидди, Великобритания
Профессор, д.м.н., Больница Святого Томаса
и Королевский колледж Лондона (Великобритания, Лондон)

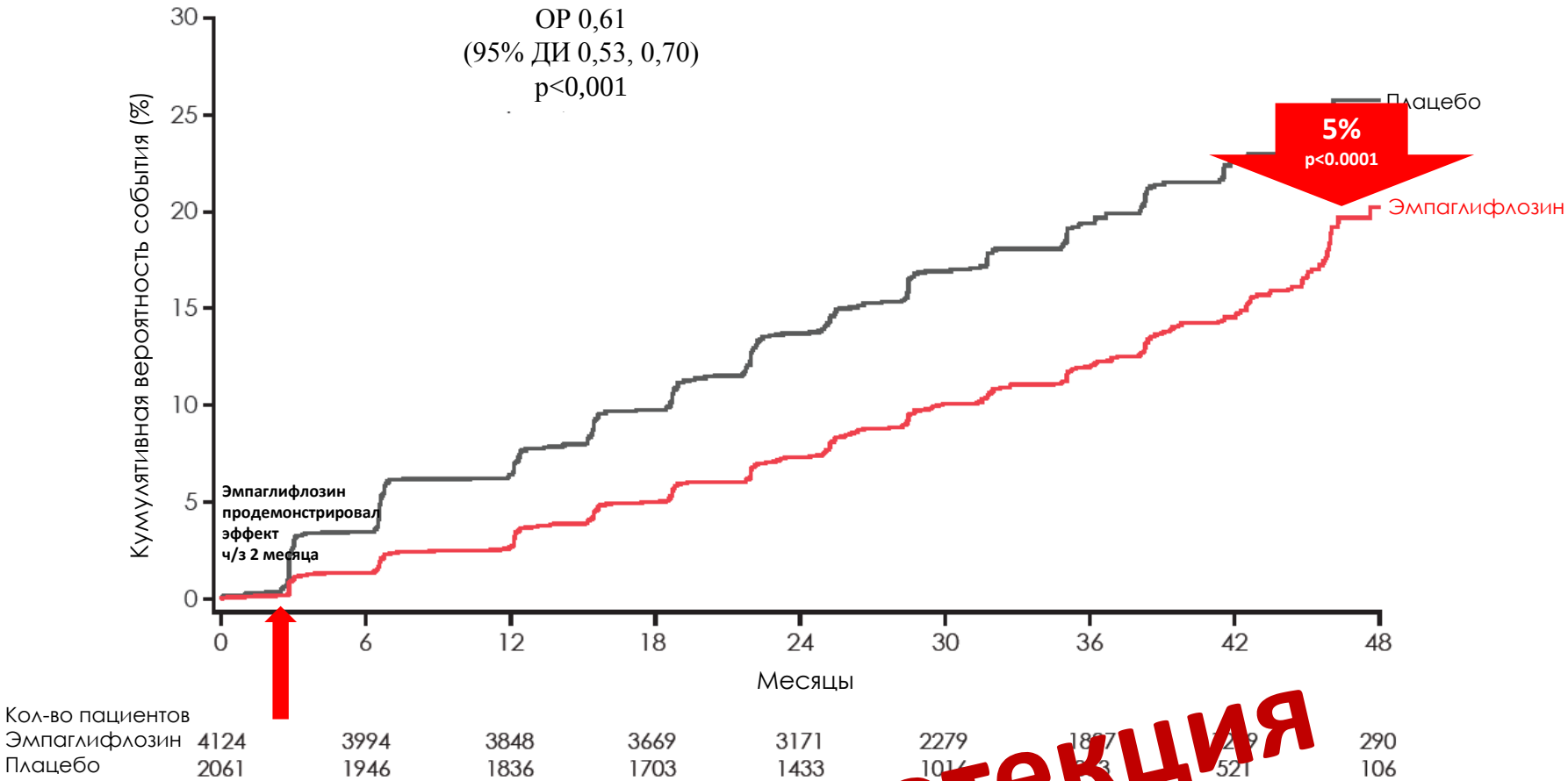
Примерно у 40% пациентов с СД 2 типа неизбежно будет развиваться ХБП.

С 2000-х, когда были внедрены в практику ингибиторы АПФ, больше не было разработано средств, позволяющих замедлить прогрессирование ХБП.

Даже умеренное нарушение функции почек приводит к достоверному увеличению частоты развития ИБС, АГ и сердечной недостаточности. Эта своеобразная клинико-патогенетическая общность называется **«кардиоренальный континуум»**.

Применение эмпаглифлозина ассоциировано с замедлением прогрессирования заболевания почек и более низкой частотой развития клинически значимых почечных событий.

Возникновение или усугубление нефропатии



Нефропротекция

Оценка по Каплану-Мейеру. Пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата. Отношение рисков на основе анализов регрессии рисков Кокса.
ОР, отношение рисков; ДИ, доверительный интервал. Анализ по предусмотренным переменным.

Глифлозины. Кто может назначить?

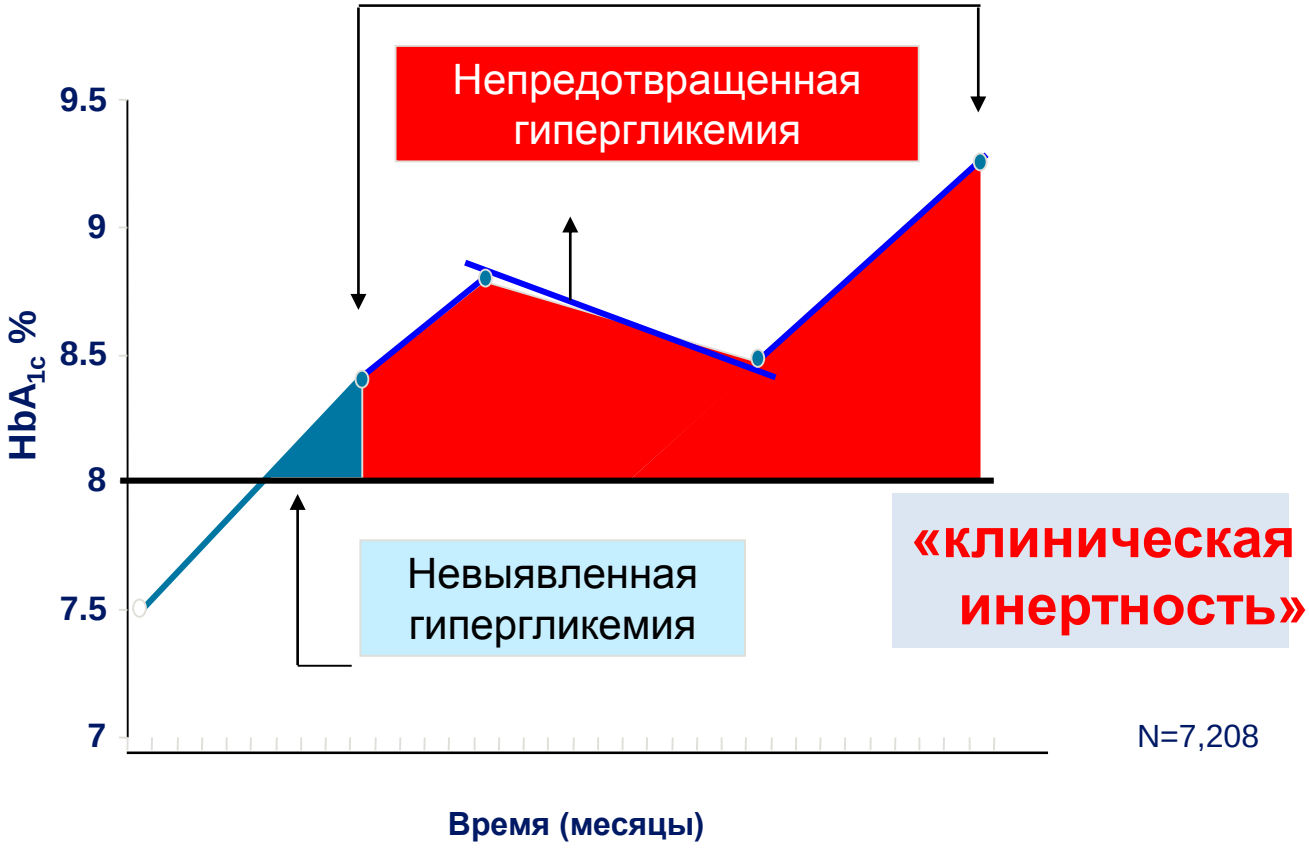
Эндокринолог, кардиолог, невролог, терапевт, ВОП и др.

Какие опасения вам мешают?

- ✓ **Подбор дозы? – начинаем с меньшей, не помогло – через 1 неделю назначь большую**
- ✓ **Время и кратность приема? – 1 раз в сутки в любое время**
- ✓ **Гипогликемия? – ее почти нет**
- ✓ **Кардиоваскулярный риск? – достоверно ниже, чем у других сахароснижающих препаратов**
- ✓ **ХБП? Исключи СКФ < 45. Но это для всех ССП кроме инсулинов и Линаглиптина «Тражента», которые разрешены при любой СКФ.**

Клиническая инертность: запаздывание инициации и интенсификации лечения

От 27 до 35 месяцев до изменения лечения



Brown JB et al. Diabetes Care 2004;27:1535-1540.

Комбинированная терапия СД2 : чем раньше, тем лучше

Юрий Шавкатович Халимов Профессор, д.м.н.

Начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им С.М. Кирова, главный эндокринолог Комитета по Здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный эндокринолог Министерства Обороны РФ

Еще исследование UKPDS (1998) продемонстрировало прогрессивное течение СД 2 типа. Функция β–клеток ухудшается со скоростью ≈ 5% в год от момента установления диагноза. Этим объясняется снижение эффективности монотерапии и необходимость постоянного усиления сахароснижающего лечения.

Оправдано применение комбинированных препаратов на максимально ранних этапах. Это приводит к улучшению качества жизни больных и повышает приверженность к лечению.

Почему выгодней использовать фиксированные комбинации?

- Уменьшение количества таблеток повышает приверженность к лечению
- Есть возможность снизить до минимума побочные действия отдельных компонентов за счет низкой дозировки
- Быстрее достигаются целевые значения гликемии Замедляется прогрессирования заболевания
- Комбинация препаратов с различными механизмами действия увеличивает их эффективность

Del Prato S et al. Int J Clin Pract 2005;59:1345

Эмпаглифлозин в комбинации с метформином:

варианты терапии по данным клинических исследований

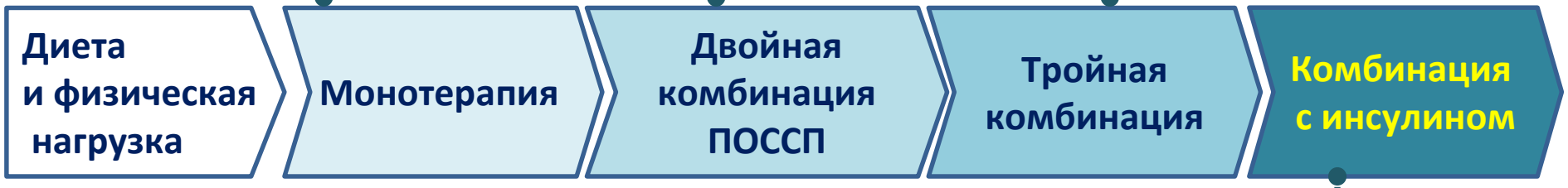
МОНОТЕРАПИЯ
- vs плацебо
- с активным контро
  ситаглиптин (EMPA

КОМБИНАЦИЯ С МЕТФОРМИНОМ
- vs плацебо (EMPA-REG MET™)
- vs глимепирид (EMPA-REG H2H-SU™)

КОМБИНАЦИЯ С МЕТ + СМ
- vs плацебо (EMPA-REG METSU™)

КОМБИНАЦИЯ С МЕТ + ТЗД
MPA-REG PIO™)

Пример комбинации



- Включено **4704 пациентов с СД2**
- Лечение ≥ 24 недель
- 1109 получали эмпаглифлозин 10 мг и 1863 пациентов получали эмпаглифлозин 25 мг в комбинации с метформином
- Из них 530 пациентов получали эмпаглифлозин в комбинации с метформином и инсулином (266 эмпаглифлозин 10 мг; 264 эмпаглифлозин 25 мг)

КОМБИНАЦИЯ С БАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ
- vs плацебо (EMPA-REG BASAL™)

Комбинация с МИИ
- vs плацебо (EMPA-REG MDI™)

МИИ, множественные инъекции инсулина; МЕТ, метформин; ПОССП, пероральные сахароснижающие препараты
ПИО, пиоглитазон; СМ, сульфонилмочевина; СД2, сахарный диабет 2 типа; ТЗД, тиазолидиндионы
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синджарди ЛП-004736

Профилактика сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом

Первичная профилактика - это мероприятия, которые устраняют возможность развития сердечно-сосудистых событий.

Пример: ***На участке состоит на учете - 100 больных с СД.***
Убираем отсюда пациентов - с СД 1, с нормальным весом, старше 80 лет, с СКФ <45
Остается – 60 человек.
Это потенциальные кандидаты для назначения глифлозинов.

Вторичная профилактика - это мероприятия, которые применяются для уменьшения риска при уже развившихся сердечно-сосудистых событиях.

Это около 10% всех больных СД 2 типа.

Таким образом, примерно 60% больных СД 2 типа имеют показания к назначению глифлозинов

Клиническая задача

2) Пациентка 44 л, ИМТ = 29, СД с апреля 2018 – сахар 22, кетонурия.

Сразу - Инсуман Базал 10-14 ед, Инсуман Рапид 6-6-6 ед.

От апр 2018 HbA1c 10,9%.

В сентябре 2018 HbA1c = 6,0%. С-пептид = 2,7 (1,1 - 4,4 нг/мл)

Желает изменить лечение – перейти с инсулина на таблетированные препараты. **Ваша тактика?**

Переведена на «Синджарди» 5/1000 мг *(эмпаглифлозин+метформин)*

Через 10 дней после перевода – гликемия:

завтрак – 5,3/5,4, обед – 5,5/5,4, ужин – 4,8/6,4, в 22ч – 5,5.

После этого на «Синджарди» 5/850 мг в связи с низким уровнем базальных сахаров. Вес за 10 дней минус 2 кг.

Выводы:

1. Глифлозины – нет опасности гипогликемии
2. У глифлозинов достоверный кардиопротективный и нефропротективный эффекты
3. Глифлозины достоверно снижают массу тела, включая висцеральный жир, снижают АД
4. Простой режим перевода
5. Возможны комбинации глифлозинов с метформином, инсулином, инкретинами
6. Фиксированная комбинация с метформином повышает комплаентность и эффективность
7. Более высокая удовлетворенность пациента
8. Глифлозины, инкретины, метформин может САМОСТОЯТЕЛЬНО назначить кардиолог, невролог, терапевт, ВОП и др.врач.

Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках - **глифлозины**

МНН и наименование	Снижение HbA1c при моно-терапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
- Эмпаглифлозин «**Джардинс**» 10 мг, 25 мг, Boehringer Ingelheim (Германия) - Дапаглифлозин «**Форсига**» 5 мг, 10 мг, *AstraZeneca (Англия)* - Канаглифлозин «**Инвокана**» 100 мг *Johnson & Johnson (США)* - Ипраглифлозин «**Суглат**» 50 мг, Astellas (Япония) - Эртуглифлозин «**Стеглатро**» 5 мг, 15 мг, MSD (США)	0,8-0,9%	-Низкий риск гипогликемии -Снижение массы тела -Эффект не зависит от наличия инсулина в крови -Умеренное ↓ АД	-Риск урогенит. инфекций -Риск гиповолемии -Высокая цена	Противопок. при кетоацидозе, берем-сти, лактации, сниж. СКФ < 45 мл/мин. Требуется осторожность при назначении в пожилом возр, при хр урогенит инф, при приеме мочегонных средств

Беременность – только инсулинотерапия!

e-mail: **rkb-endo@yandex.ru**
Тишковец Светлана Валерьевна тел. **8(3012) 43-72-08**