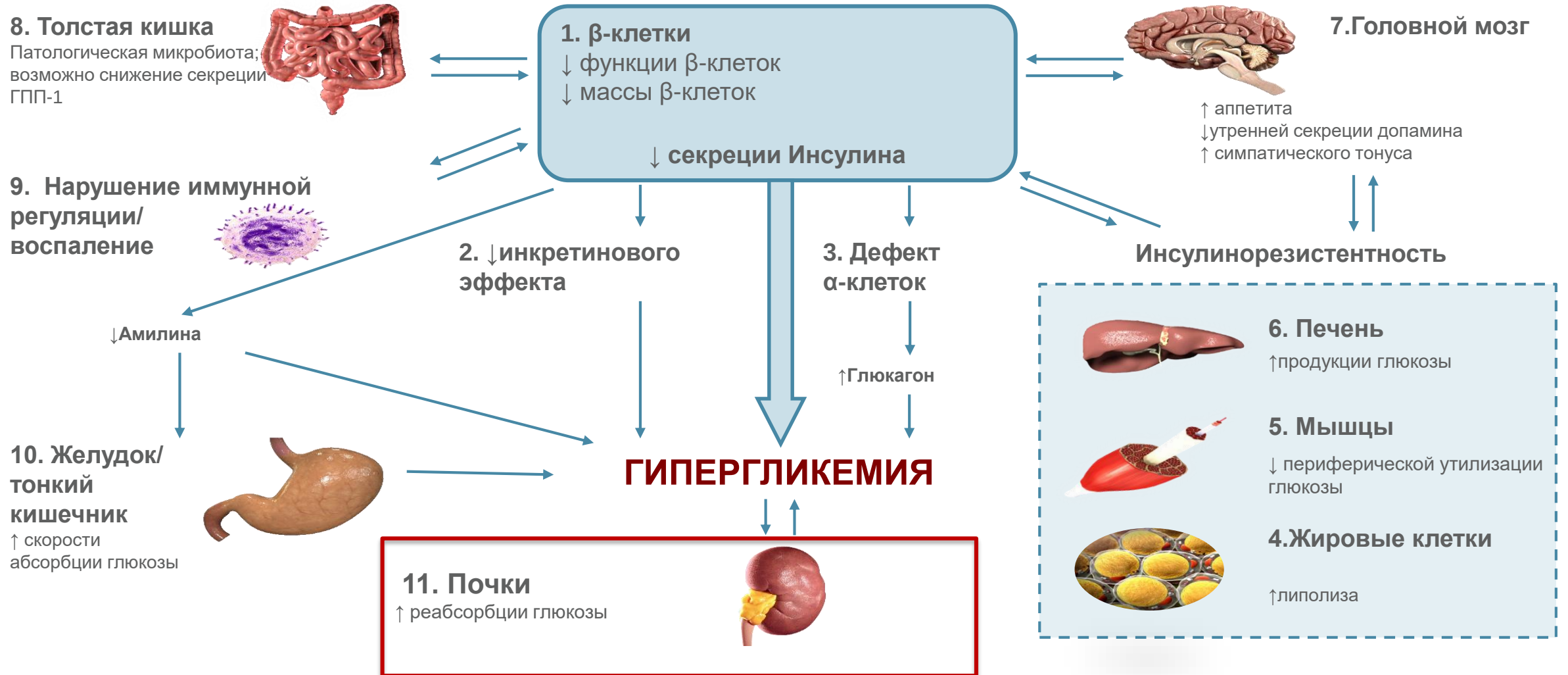


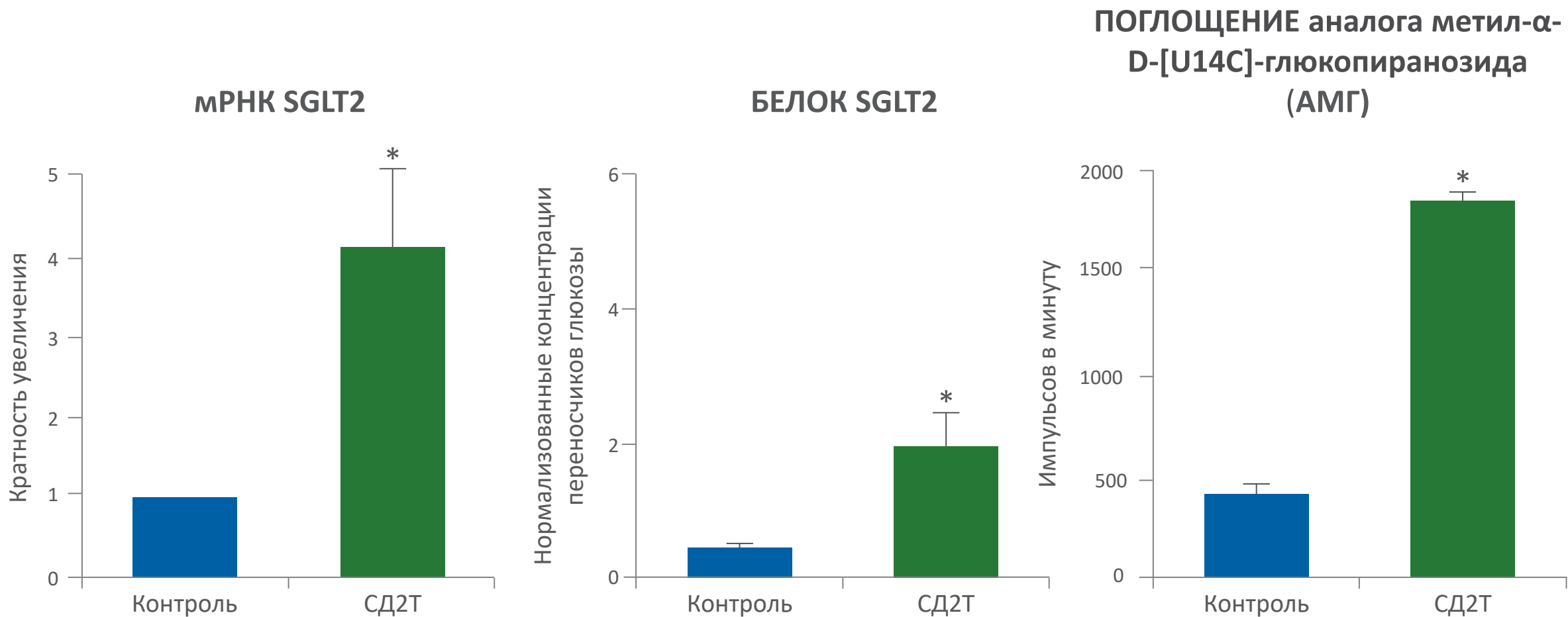
Место ингибиторов НГЛТ-2 в клинических рекомендациях и реальной клинической практике: вопросы и ответы

Галстян Г.Р. – профессор, д.м.н.
заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

11 звеньев патогенеза СД 2 – роль почек



Повышенный уровень экспрессии SGLT2 и повышенная активность переносчика глюкозы у пациентов с СД 2 типа



Средний почечный порог глюкозы у здоровых лиц составляет 10-11 ммоль/л
При СД 2 типа он может превышать 14-15 ммоль/л!

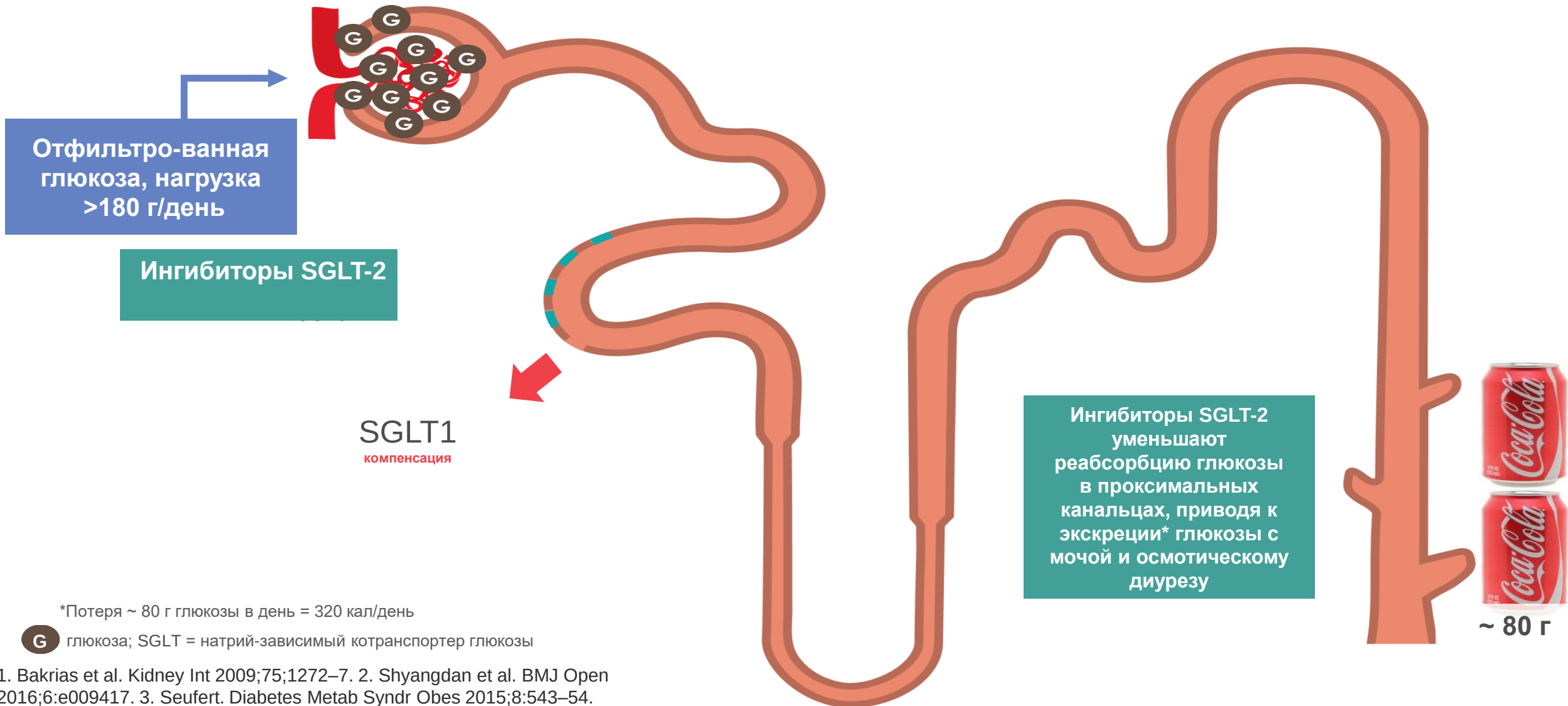
* $p < 0,05-0,01$.

Rahmoune H, et al. *Diabetes*. 2005;54:3427–3434.

Gerich JE. *Diabet Med* 2010;27:136–42;

Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. *Endocr Pract* 2008;14:782–90.

Ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают гипергликемию за счет ингибирования реабсорбции глюкозы¹⁻³



1. Bakrias et al. Kidney Int 2009;75:1272–7. 2. Shyangdan et al. BMJ Open 2016;6:e009417. 3. Seufert. Diabetes Metab Syndr Obes 2015;8:543–54.

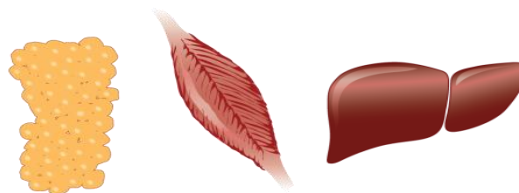
Ингибиторы почечного SGLT2 : инсулиннезависимый механизм действия у пациентов СД 2 типа¹⁻⁴

Инсулинзависимые механизмы

1

Действие инсулина

- Тиазолидиндионы
- Метформин

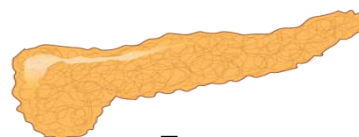


Жировая ткань, мышцы и печень

2

Секреция инсулина

- Производные СМ
- Агонисты ГПП-1 *
- Ингибиторы ДПП-4 *
- Меглитиниды



Поджелудочная железа

3

Заместительная терапия

- Инсулин

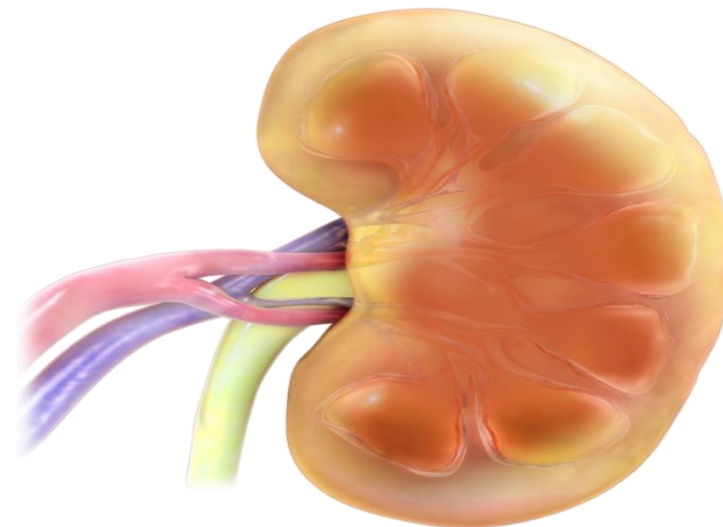


Увеличение утилизации глюкозы

* Помимо увеличения секреции инсулина, который является основным механизмом действия, агонисты ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 также уменьшают секрецию глюкагона.

Инсулиннезависимый механизм

Ингибирование SGLT2



Экскреция глюкозы / потеря калорий – контроль веса

1. Washburn WN. *J Med Chem.* 2009;52(7):1785–1794.
2. Bailey CJ. *Curr Diab Rep.* 2009;9(5):360–367.
3. Srinivasan BT, et al. *Postgrad Med J.* 2008;84(996):524–531.
4. Rajesh R, et al. *Int J Pharma Sci Res.* 2010;1(2):139–147.

Сводные результаты 3 крупных CVOT исследований по ингибиторам SGLT2 показали преимущество по СС исходам

Госп. по сердечной недостаточности

MACE

Установленные АССЗ¹

ОР (95% ДИ)

Установленные АССЗ¹

ОР (95% ДИ)

В мире сердечно-сосудистые заболевания есть у 30% пациентов с СД²

EMPA-REG



0.65 (0.50, 0.85)

EMPA-REG



0.86 (0.74, 0.99)

CANVAS



0.68 (0.51, 0.90)

CANVAS



0.82 (0.72, 0.95)

DECLARE



0.78 (0.63, 0.97)

DECLARE



0.90 (0.79, 1.02)

МФЭ для АССЗ



0.71 (0.62, 0.82)

МФЭ для АССЗ



0.86 (0.80, 0.93)

Множественные ФР¹

Множественные ФР¹

EMPA-REG

Нет пациентов с МФР

CANVAS



0.64 (0.35, 1.15)

EMPA-REG

Нет пациентов с МФР

CANVAS



0.98 (0.74, 1.30)

DECLARE



0.64 (0.46, 0.88)

DECLARE



1.01 (0.86, 1.20)

МФЭ для МФР

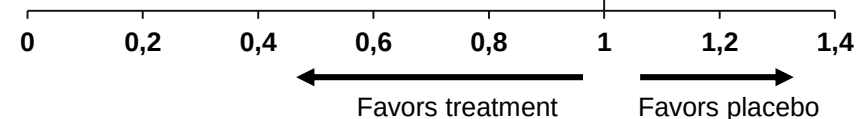
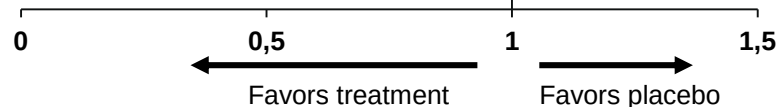


0.64 (0.48, 0.85)

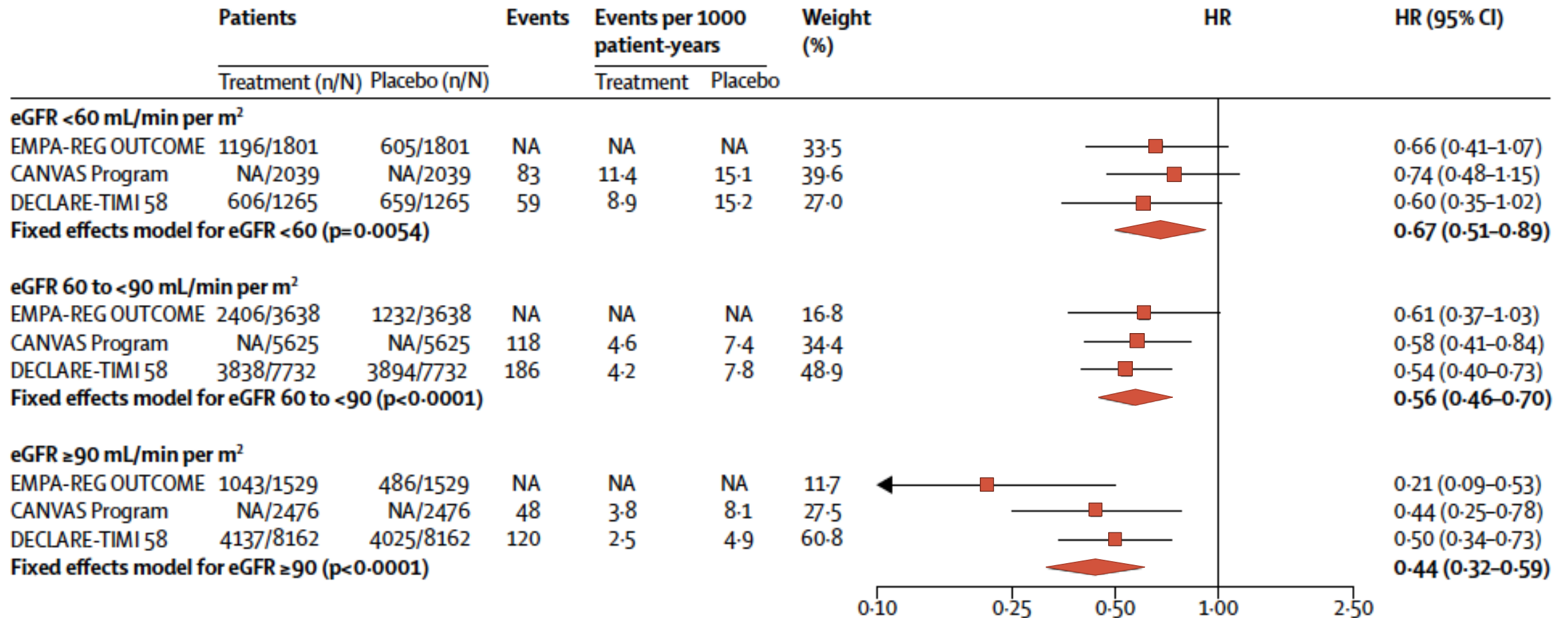
МФЭ для МФР



1.00 (0.87, 1.16)



Сводные результаты 3 крупных CVOT исследований по ингибиторам SGLT2 показали преимущество по почечным исходам



Международные и национальные руководства рекомендуют ингибиторы SGLT2 для профилактики сердечной и почечной недостаточности у пациентов с СД2

1

Journal of the American College of Cardiology
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 72, NO. 24, 2018

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways

TABLE 11 Patient and Clinician Preferences and Priorities for Considering SGLT2 Inhibitors with Demonstrated CV Benefit Versus GLP-1RAs With Demonstrated CV Benefit

Consider Using an SGLT2 Inhibitor First When Patient and Clinician Priorities Include:	Consider Using a GLP-1RA First When Patient and Clinician Priorities Include:
Reducing MACE and CV death	Reducing MACE and CV death
Preventing heart failure hospitalization	Substantial weight loss
Reducing blood pressure	Once weekly (subcutaneous) dosing
Orally administered therapies	Therapy when eGFR consistently <45 mL/min/1.73 m ² *
Consider alternative agents if: - Significant CKD* - History of prior amputation, severe peripheral arterial disease, neuropathy, or diabetic foot ulcers (avoid canagliflozin) - History of recurrent genital candidiasis - History of diabetic ketoacidosis - History of osteoporosis (avoid canagliflozin)	Consider alternative agents if: - Persistent nausea, even at low doses - History of pancreatitis - History of gastroparesis - History of MEN2 or medullary thyroid cancer - History of proliferative retinopathy (semaglutide)

Writing Committee: Sandeep J. Brener, Kim K. Kim, Jennifer S. Williams, James L. Januzzi Jr., Rita R. Fabsitz

Task Force on Expert Consensus Decision Pathways: Tariq Alami, Brendan E. Braunschweig, William H. Dargatzis, Dhanraj J.

2

Heart, Lung and Circulation (2018) 27, 1123–1208
1443-9506/04/\$36.00
https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1042

National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018

Contents

- Evidence-based Recommendation
- Process for Developing the Guidelines
- Conflicts of Interest
- Development of Recommendations
- Definition and Classification
- Epidemiology of Heart Failure
- Definition of Heart Failure
- Classification of Heart Failure
- Terminology
- Pathophysiology of Heart Failure
- Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
- Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
- Prevention of Heart Failure
- Non-Pharmacological Management of Heart Failure
- Pharmacological Management of Heart Failure
- Screening for Preclinical Heart Failure
- Diagnosis and Investigation of Heart Failure

4.2. Pharmacological Prevention of Heart Failure

Recommendation: BP lowering and lipid lowering according to published guidelines are recommended, to decrease the risk of cardiovascular events and decrease the risk of developing heart failure. (Strong recommendation FOR; high quality of evidence.)

Recommendation: Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors should be considered in patients with cardiovascular disease to decrease the risk of cardiovascular events and decrease the risk of developing heart failure. (Strong recommendation FOR; moderate quality of evidence.)

Recommendation: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are recommended in patients with type 2 diabetes mellitus associated with cardiovascular disease and insufficient glycaemic control despite metformin, to decrease the risk of cardiovascular events and decrease the risk of hospitalisation for heart failure. (Strong recommendation FOR; high quality of evidence.)

Recommendation: ACE inhibitors are recommended in patients with LV systolic dysfunction to decrease the risk of developing heart failure. (Strong recommendation FOR; high quality of evidence.)

3

European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (co-chaired by A. Goto and C. Vrintas) and by invited experts

3a.8 Diabetes mellitus (type 2 and type 1)

Key messages

- The multifactorial approach is very important in patients with type 2 DM.
- Lifestyle management to aid weight control by sustainable dietary changes and increased PA levels should be central in the management of patients with type 2 DM.
- Intensive management of hyperglycaemia reduces the risk of microvascular complications and, to a lesser extent, the risk of CVD. However, targets should be relaxed in the elderly, frail, those with long-duration DM and those with existing CVD.
- Intensive treatment of BP in DM, with a target of 140 mmHg systolic for the majority, reduces the risk of macrovascular and microvascular outcomes. A lower SBP target of 130 mmHg further lessens the risks for stroke, retinopathy and albuminuria and should be applied to selected patients.
- Lipid lowering is a key mechanism to lower CVD risk in both type 2 and type 1 DM. All patients >40 years of age and selected younger patients at elevated risk are recommended for statin therapy.
- In DM patients with existing CVD, the use of a sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor substantially lessened CVD and total mortality and HF hospitalisation without major adverse effects. SGLT2 inhibitors should be considered early in the course of DM management in such patients.
- Recent evidence points to sizeable reductions in CVD mortality

Developed with the for Cardiovascular F

Authors/Task Force Members: Arno W. Hoes* (Co-Chair), Christian Albus (Germany), Marie-Therese Cooney (Ireland), Christi Deaton (UK), F. D. Richard Hobbs (UK), (Germany), Pedro Marques-Vidal (Denmark), Josep Redon (UK), Yvo Smulders (The Netherlands), H. Bart van der Worp (The Netherlands), W. M. Monique Verschuren

Additional Contributor: Simone

*Corresponding authors: Massimo F. Piepoli, Heart Failure Unit, University of Ferrara, Italy; Tel: +39 0522 30 32 17; Fax: +39 0522 30 32 17; Email: m.piepoli@unife.it; Arno W. Hoes, Julius Center for Health Sciences, Tel: +31 88 756 8193; Fax: +31 88 756 8099; Email: a.w.hoes@erasmusmc.nl

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): ESC entities having participated in the development of these Guidelines include the following: European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EAPCR), European Association of Cardiovascular Nursing and Midwifery (EACNM), European Association of Cardiovascular Pharmacotherapy (EACVP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Cardiovascular Intensive Care (EACIC), European Association of Cardiovascular Rehabilitation (EACR), European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EAPCR), European Association of Cardiovascular Nursing and Midwifery (EACNM), European Association of Cardiovascular Pharmacotherapy (EACVP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Cardiovascular Intensive Care (EACIC), European Association of Cardiovascular Rehabilitation (EACR).

ACC = American College of Cardiology; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ESC = European Society of Cardiology; HF = heart failure; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; T2D = type 2 diabetes.

1. Das SR. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3200-3223; 2. Atherton JJ et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1123-1208; 3. Piepoli MF et al. *Atherosclerosis*. 2016;252:207-274.

6.1.6. ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛГТ-2 • арГПП-1	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • акарбоза • инсулины	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (АССЗ) ¹ (кроме хронической сердечной недостаточности)	• иНГЛГТ-2 ² • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Хроническая сердечная недостаточность	• иНГЛГТ-2	• метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • акарбоза • инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД
ХБП С 1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	• иНГЛГТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид) • ПСМ (гликлазид МВ) ³	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП С 3б-5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		• метформин (до ХБП С3б) • ПСМ (до ХБП С4) • иДПП-4 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4) • инсулины	• метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) • ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (гозоглиптин) • иНГЛГТ-2 (ипраглифлозин при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)

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

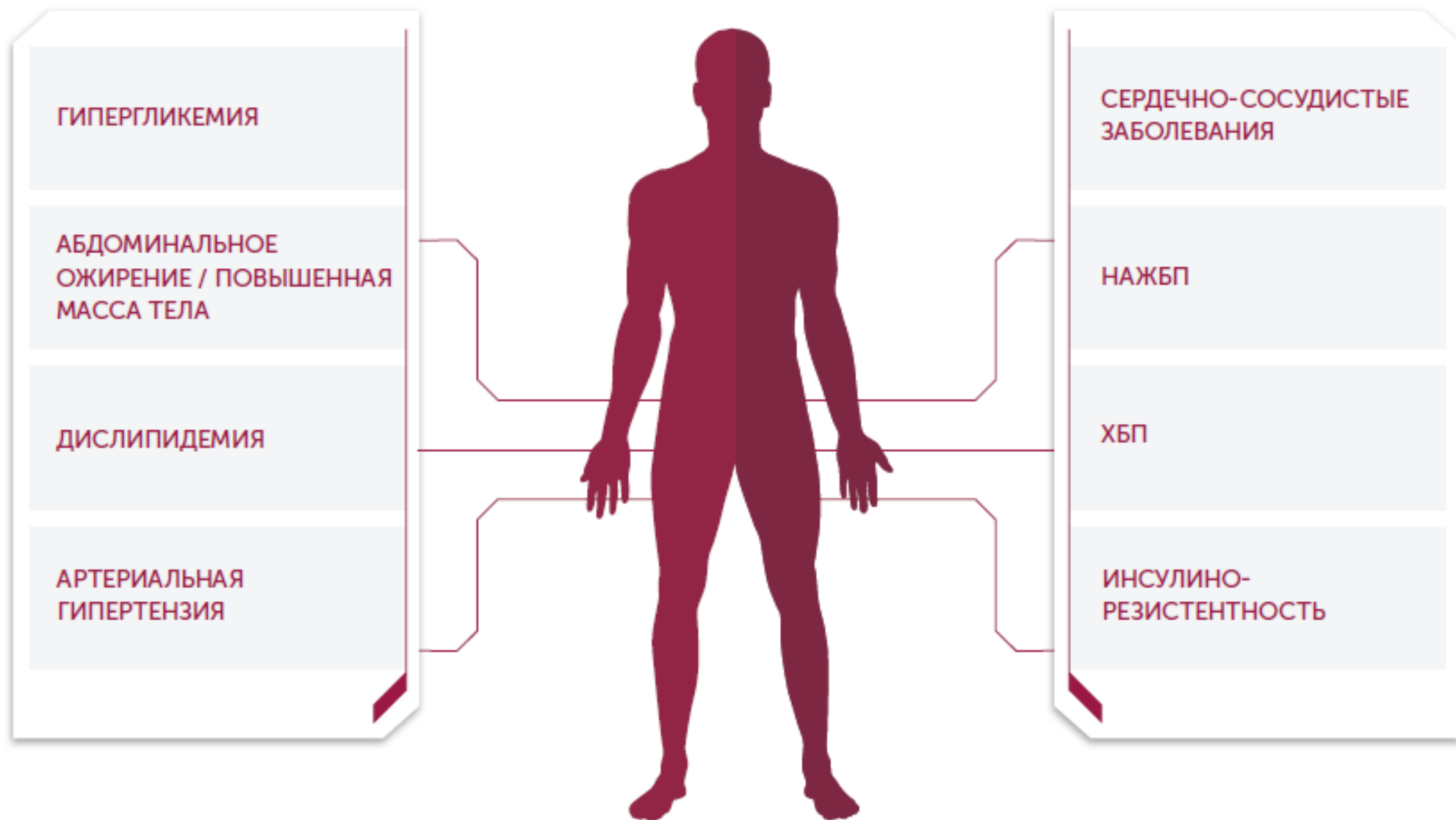
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ»

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

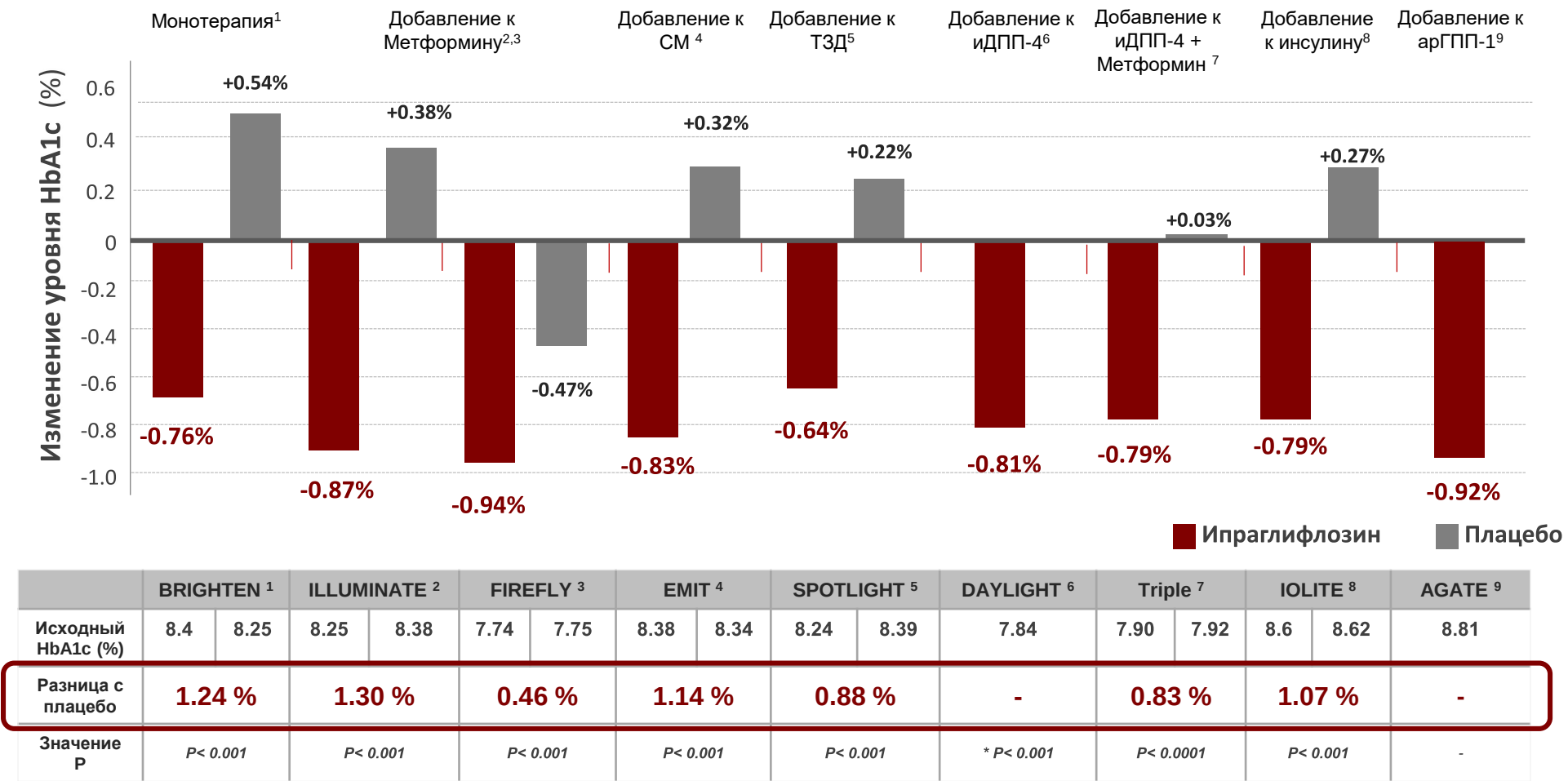
**9-й выпуск
(дополненный)**

Влияние ипраглифлозина на метаболические нарушения при СД2



ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ ИПРАГЛИФЛОЗИНА

Снижение уровня HbA1c продемонстрировано в монотерапии препаратом Суглат® и комбинированной терапии с другими антидиабетическими препаратами

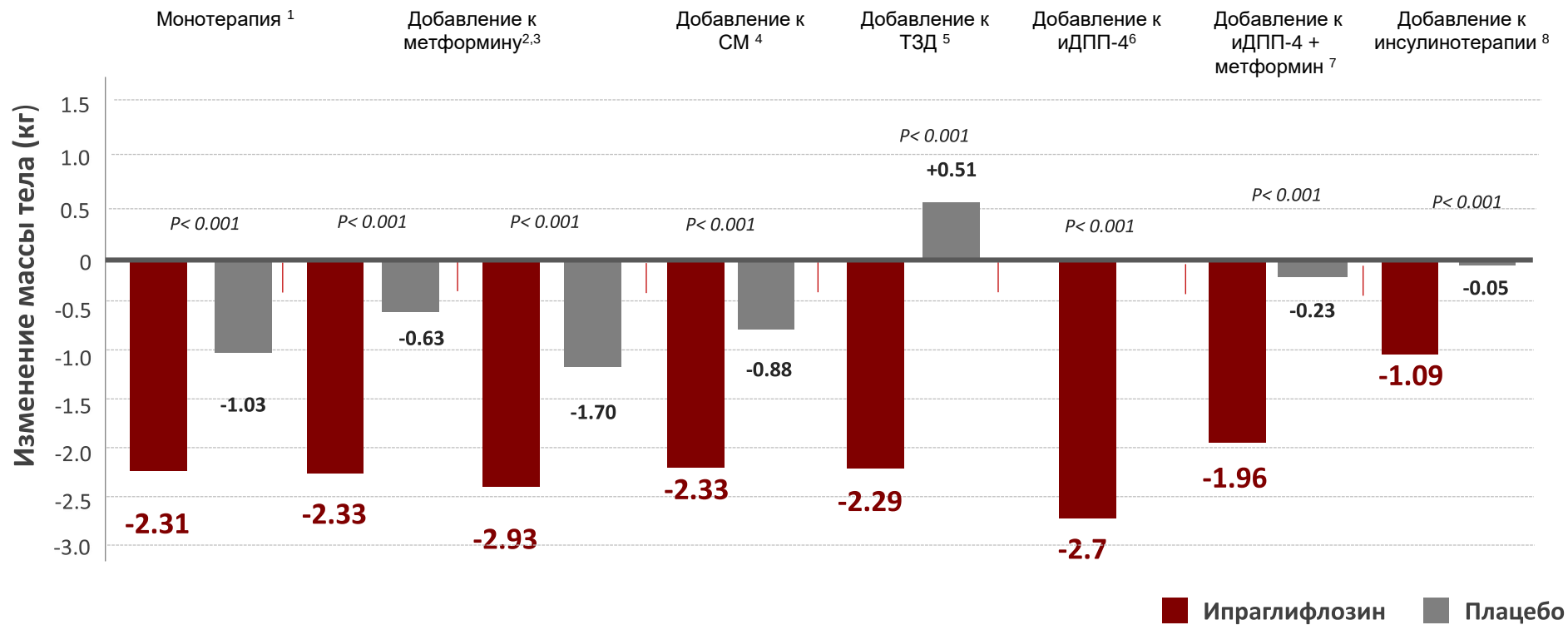


* р в сравнении с исходным уровнем
AMD : Скорректированная средняя разница

1. Kashiwagi et al. Diabetol Int, 2015, March 6(1) 8–18. 2. Kashiwagi A et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3)304-8. 3. Chieh-Hsiang Lu et al J Diabetes Investig. 2016 May; 7(3): 366–373. 4. Kashiwagi et al. Diabetology International, 2015, June 6(2) 125-138. 5. Kashiwagi et al. Diabetology International 2015, June: 6(2): 104–116. 6. Kashiwagi et al. Jpn Pharmacol Ther 2014. 42(12): 941–957. ; 7. Han KA et al. Diabetes Obes Metab. 2018 Jun 4. 8. Ishihara H et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Dec;18(12)1207-1216. 9. Hisamitsu Ishihara et al. Diabetes Ther. 2018 Aug; 9(4): 1549–1567.

ВЛИЯНИЕ НГЛТ-2 НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА

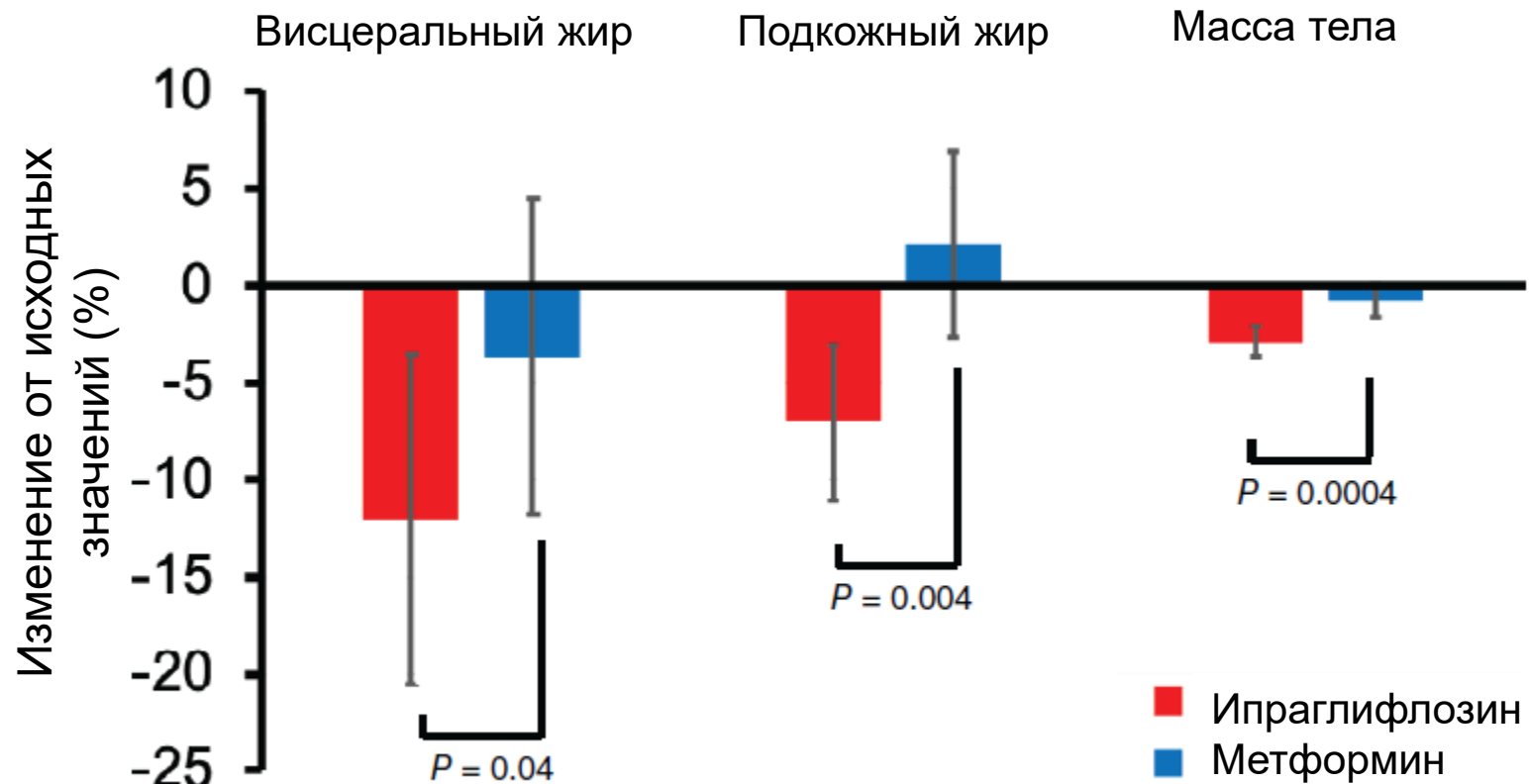
Снижение массы тела продемонстрировано в монотерапии препаратом Суглат® и комбинированной терапии с другими антидиабетическими препаратами



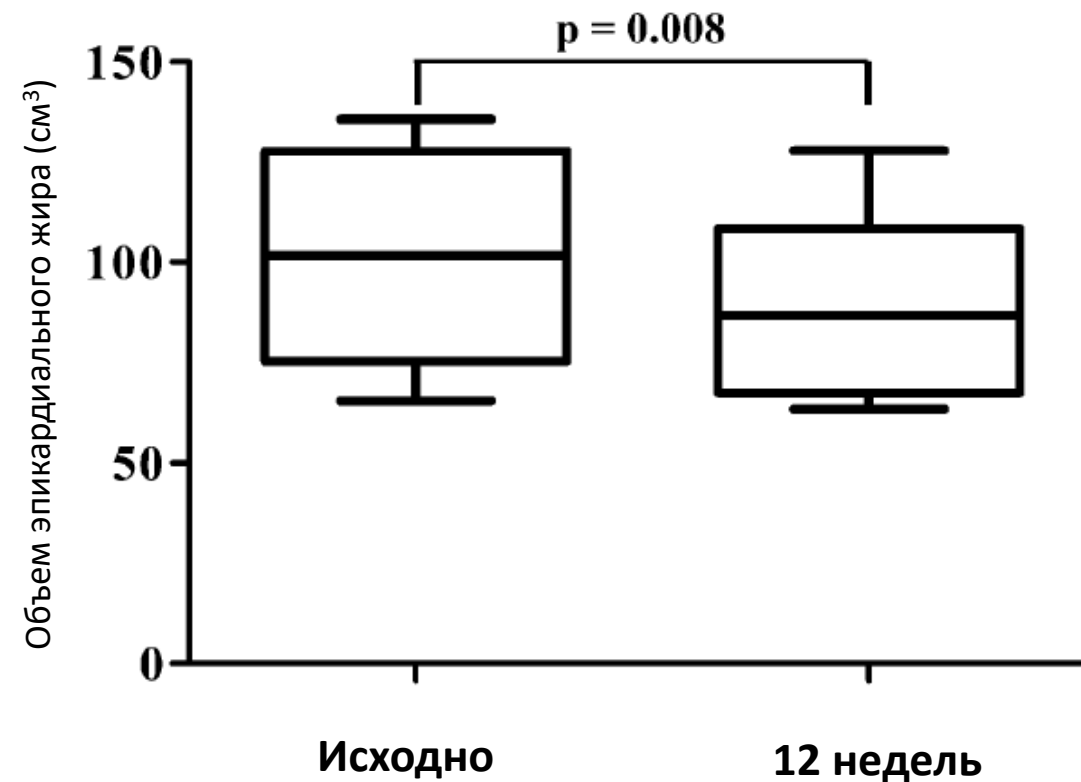
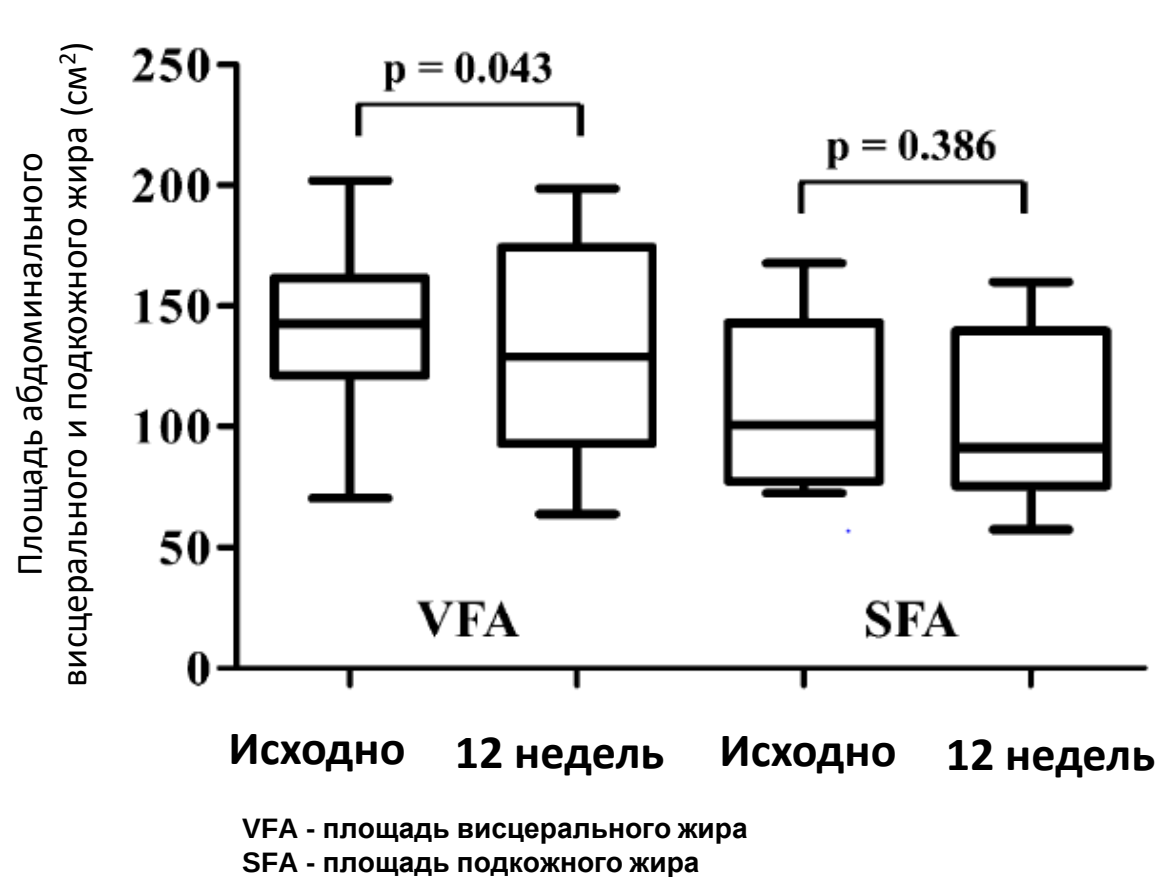
1. Kashiwagi et al. Diabetol Int, 2015, March 6(1) 8–18. 2. Kashiwagi A et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3)304-8. 3. Chieh-Hsiang Lu et al J Diabetes Investig. 2016 May; 7(3): 366–373. 4. Kashiwagi et al. Diabetology International, 2015, June 6(2) 125-138. 5. Kashiwagi et al. Diabetology International 2015, June: 6(2): 104–116. 6. Kashiwagi et al. Jpn Pharmacol Ther 2014. 42(12): 941–957. 7. Han KA et al. Diabetes Obes Metab. 2018 Jun 4. 8. Ishihara H et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Dec;18(12)1207-1216.

Влияние 24-недельной терапии ипраглифлозином на массу тела, объем висцерального и подкожного жира, в сравнении с метформином¹

исследование PRIME-V



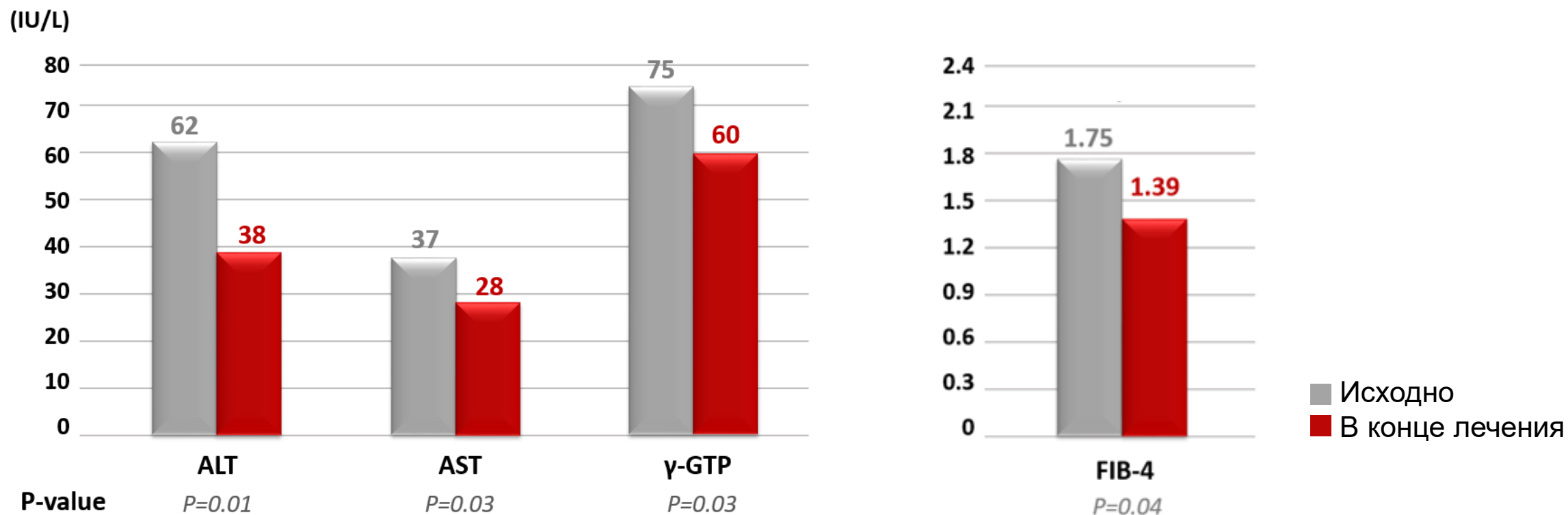
Ипраглифлозин способствует уменьшению объёма висцерального и эпикардиального жира¹



ИНГИБИТОРЫ НГЛТ-2 И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Изменение показателей неалкогольной жировой болезни печени при лечении ипраглифлозином (через 1 год)¹

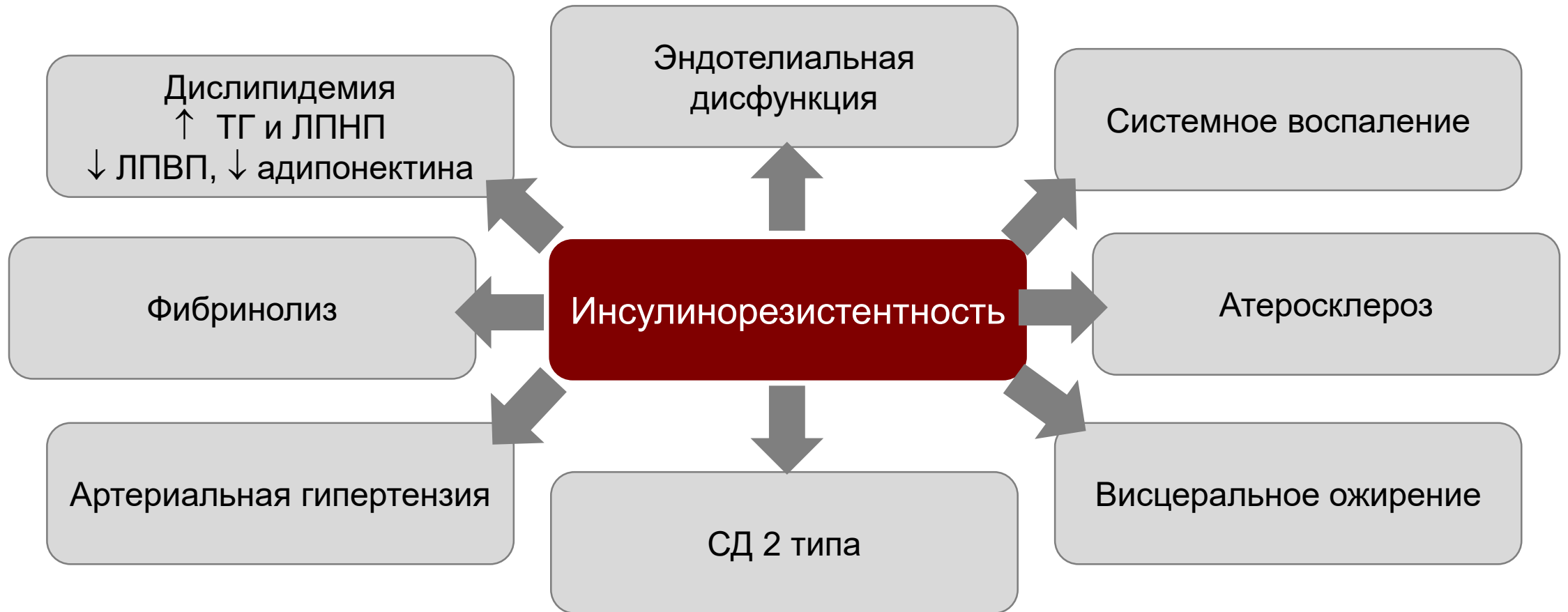
Исследуемая популяция: Пациенты с СД 2 типа, не ответившие на терапию арГПП-1 и иДПП-4



Индекс FIB - ФиброТест (FibroTest) - степень тяжести фиброза печени с переводом в систему METAVIR (F0, фиброз — F1, F2, F3, цирроз печени - F4)

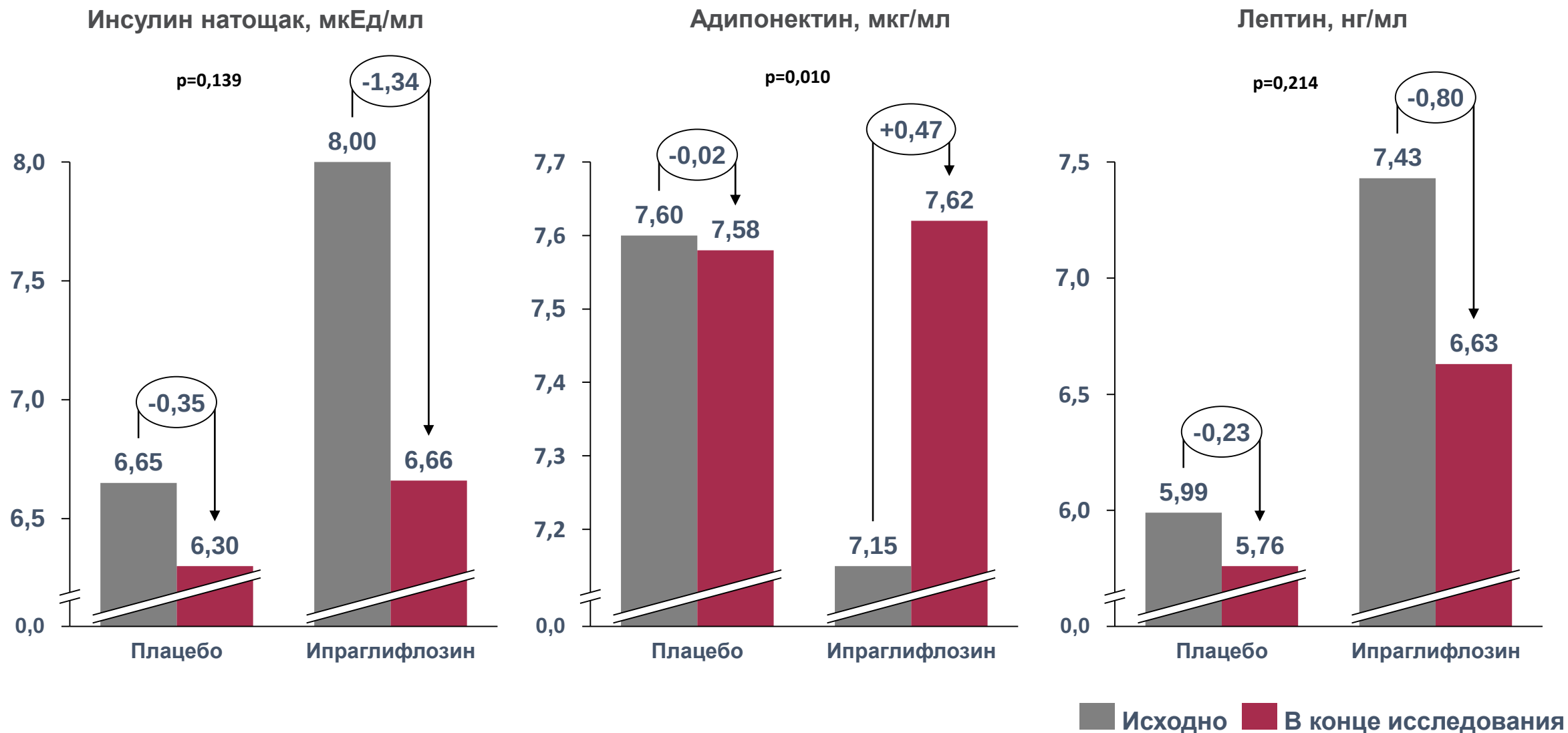
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



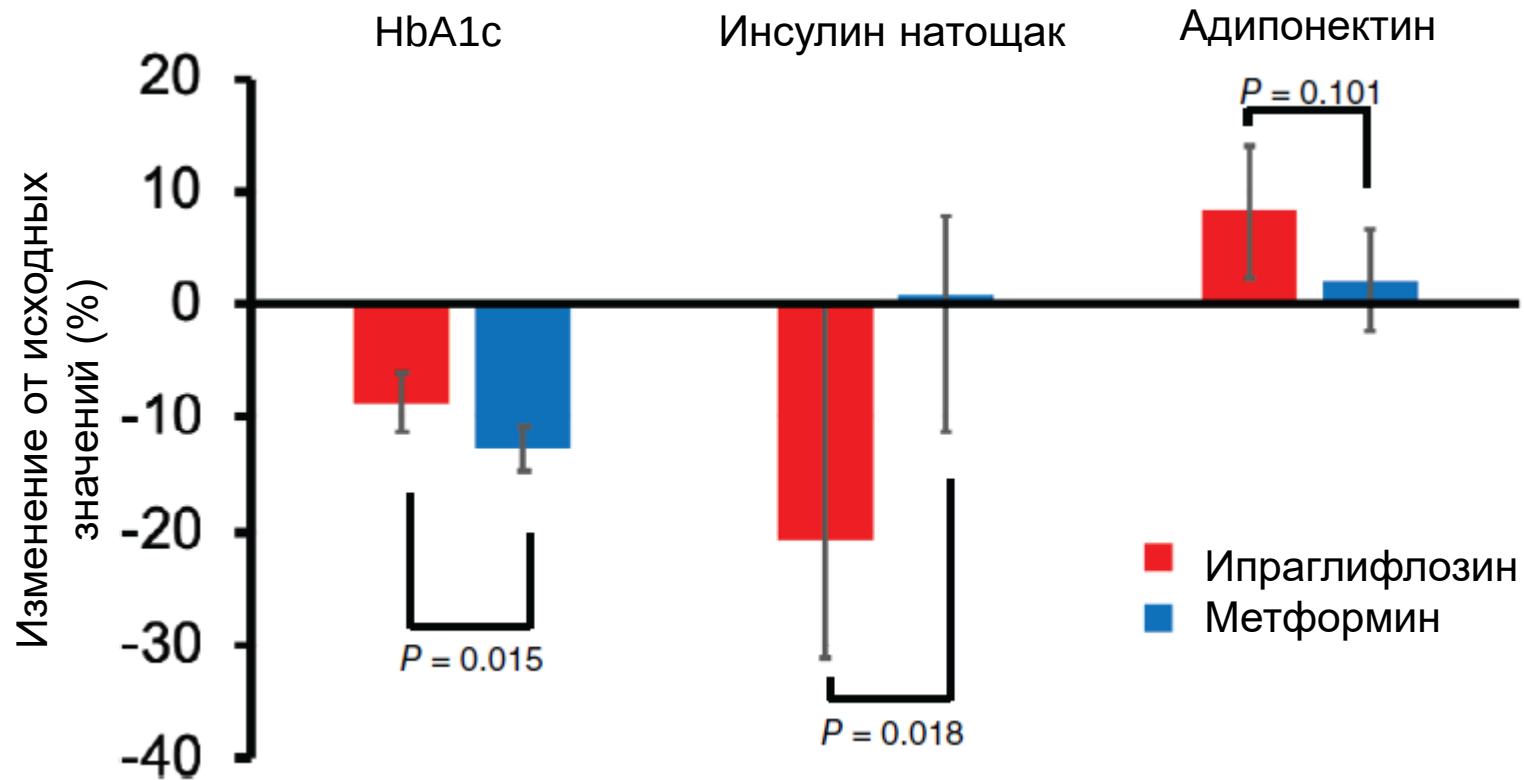
Динамика уровня инсулина натощак, адипонектина, лептина¹

Исследование **EMIT**



Влияние 24-недельной терапии ипраглифлозином на уровни HbA1c, инсулина плазмы натощак и адипонектина, в сравнении с метформином¹

исследование PRIME-V



Влияние ипраглифлозина на параметры, отражающие функцию бета-клеток и состояние инсулинорезистентности

исследование PRIME-V

	Ипраглифлозин n=48 Изменение от исходного уровня (%)	Метформин n=50 Изменение от исходного уровня (%)	Разница между группами Изменение от исходного уровня (%)	95% ДИ	P-value
Инсулин натощак	-20.73	0.85	-18.56	-34.20, -2.80	0.018
НОМА-β	9.05	26.04	-22.51	-37.79, -2.18	0.029
НОМА-IR	-25.25	0.00	-17.08	-32.86, -1.91	0.024

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Особенности дислипидемии при СД 2 типа¹

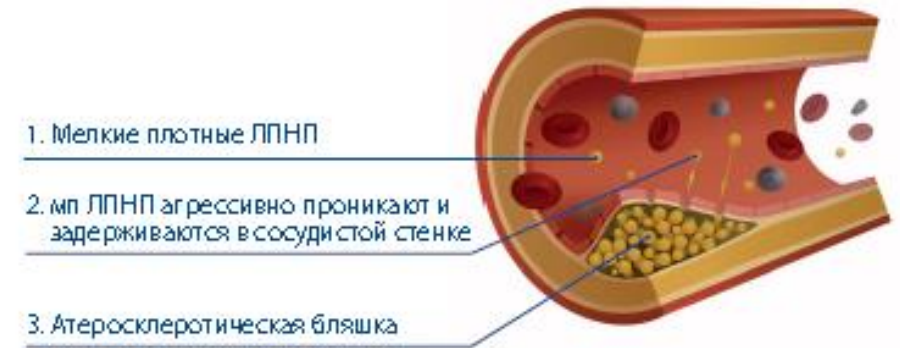


Инсулинорезистентность ассоциируется с:

- Повышением уровня циркулирующих СЖК
- ↑ синтеза богатых триглицеридами ЛПОНП
- ↓ катаболизма ЛПОНП
- ↓ циркулирующих ЛПВП
- Гипертриглицеридемией

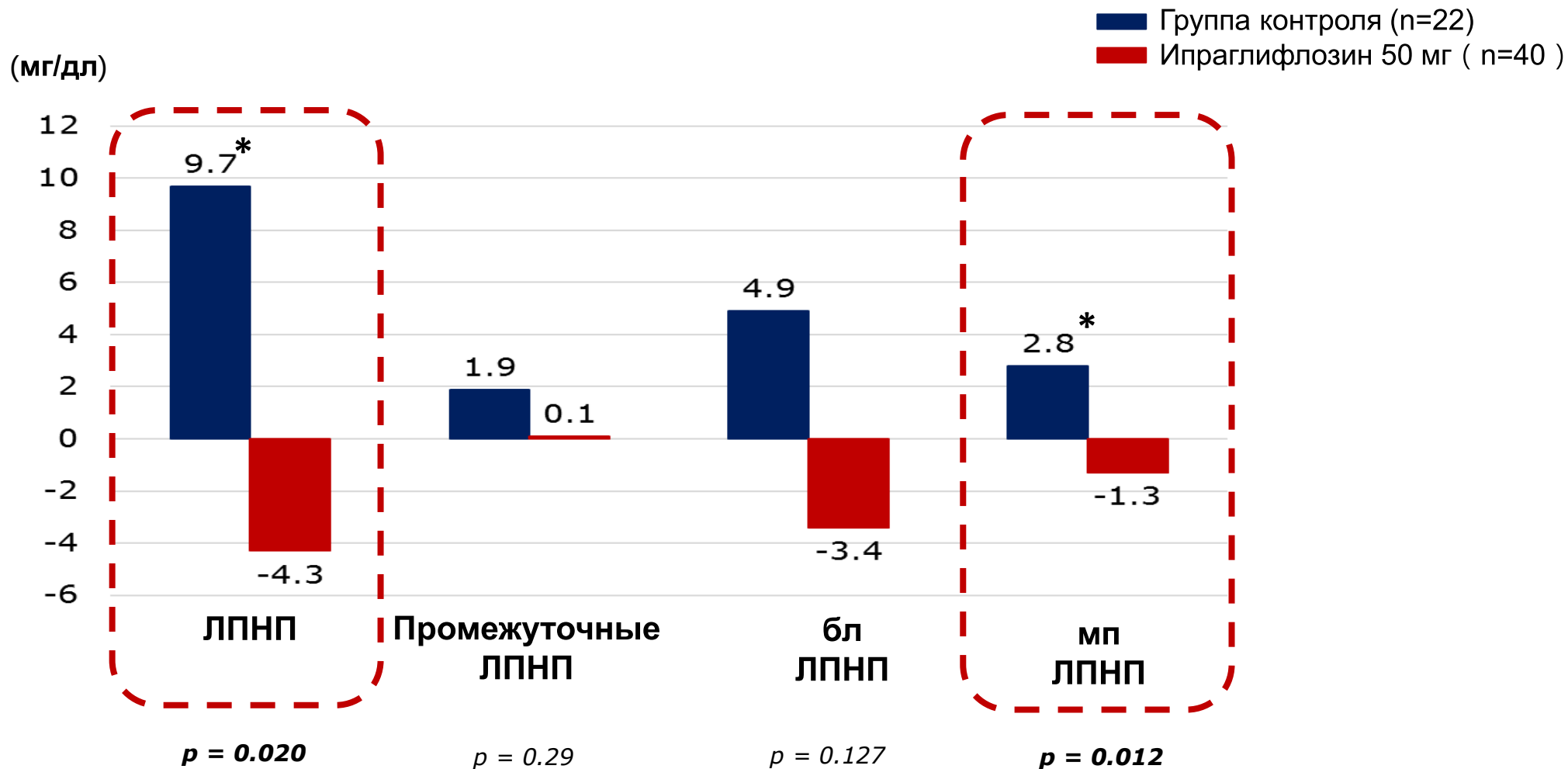
мЛПНП увеличивают риск развития ИБС более чем в 3 раза¹

- Агрессивно проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров
- Больше подвержены перекисному окислению, легко задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия
- Повышают активность тромбоцитов, за счет увеличения синтеза тромбоксана
- Не «связываются» с рецепторами печени, следовательно не выводятся из кровотока, приводя к атерогенезу



Изменения уровней ЛПНП и его фракций при лечении ипраглифлозином¹

Через 12 недель от начала лечения



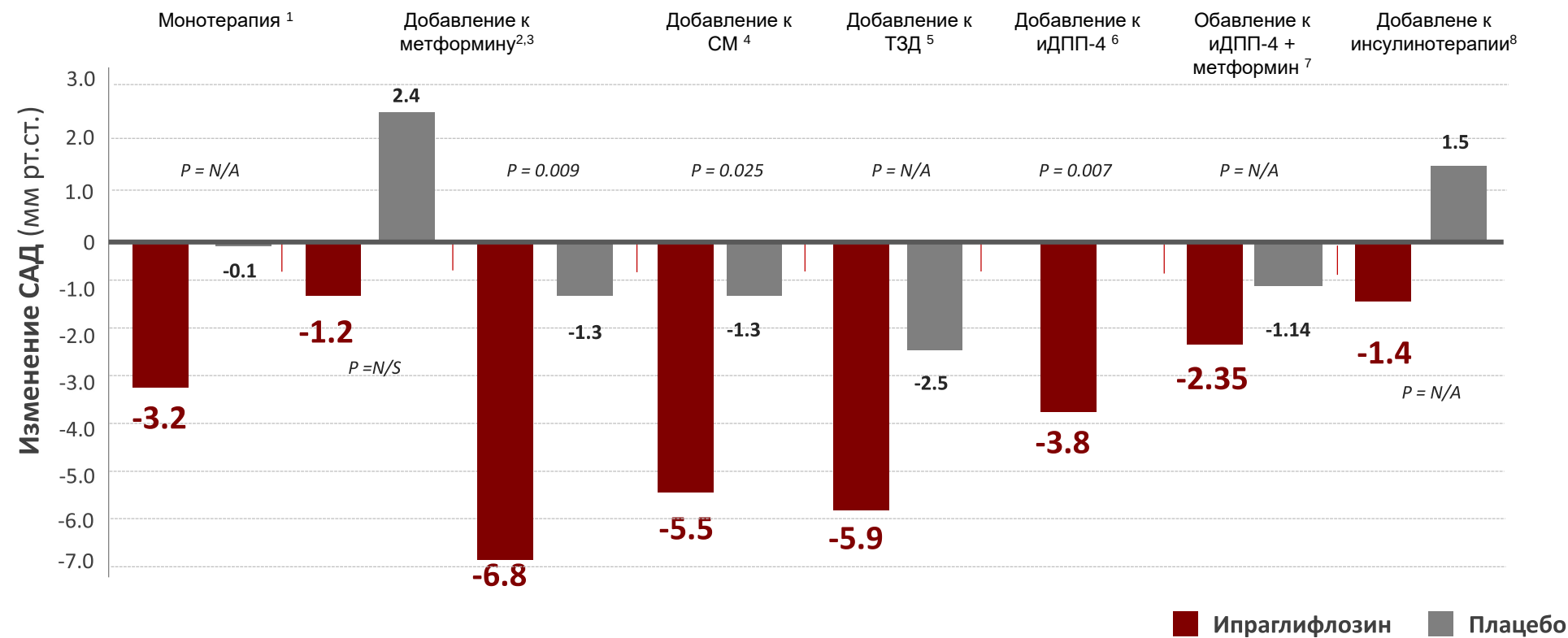
значения P при сравнении двух групп испытуемых получены с помощью непарного t -теста

* $P = 0,016$ по сравнению с контрольной группой.

липопротеины низкой плотности (ЛПНП); бл ЛПНП - большие легкие ЛПНП; мп ЛПНП- мелкие плотные ЛПНП.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Снижение систолического артериального давления в монотерапии препаратом Суглат® и комбинированной терапии с другими антидиабетическими препаратами



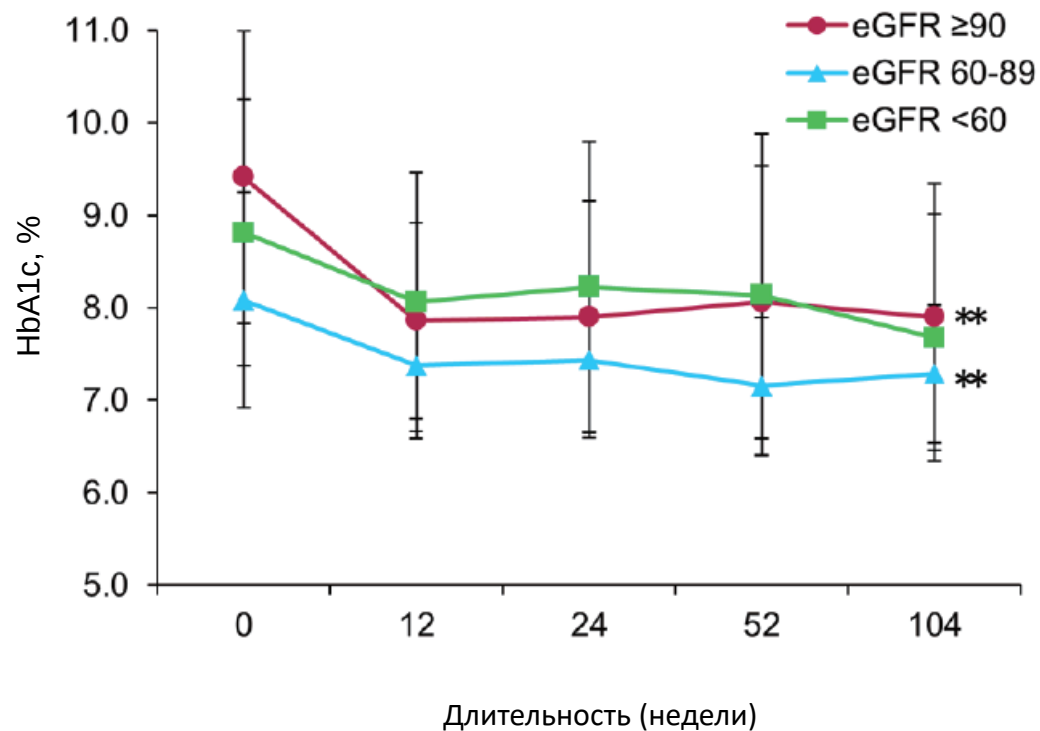
1. Kashiwagi et al. Diabetol Int, 2015, March 6(1) 8–18. 2. Kashiwagi A et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3)304-8. 3. Chieh-Hsiang Lu et al J Diabetes Investig. 2016 May; 7(3): 366–373. 4. Kashiwagi et al. Diabetology International, 2015, June 6(2) 125-138. 5. Kashiwagi et al. Diabetology International 2015, June: 6(2): 104–116. 6. Kashiwagi et al. Jpn Pharmacol Ther 2014. 42(12): 941–957. 7. Han KA et al. Diabetes Obes Metab. 2018 Jun 4. 8. Ishihara H et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Dec;18(12)1207-1216.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Эффективность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и ХБП¹

Изменение HbA1c (%)

N=50



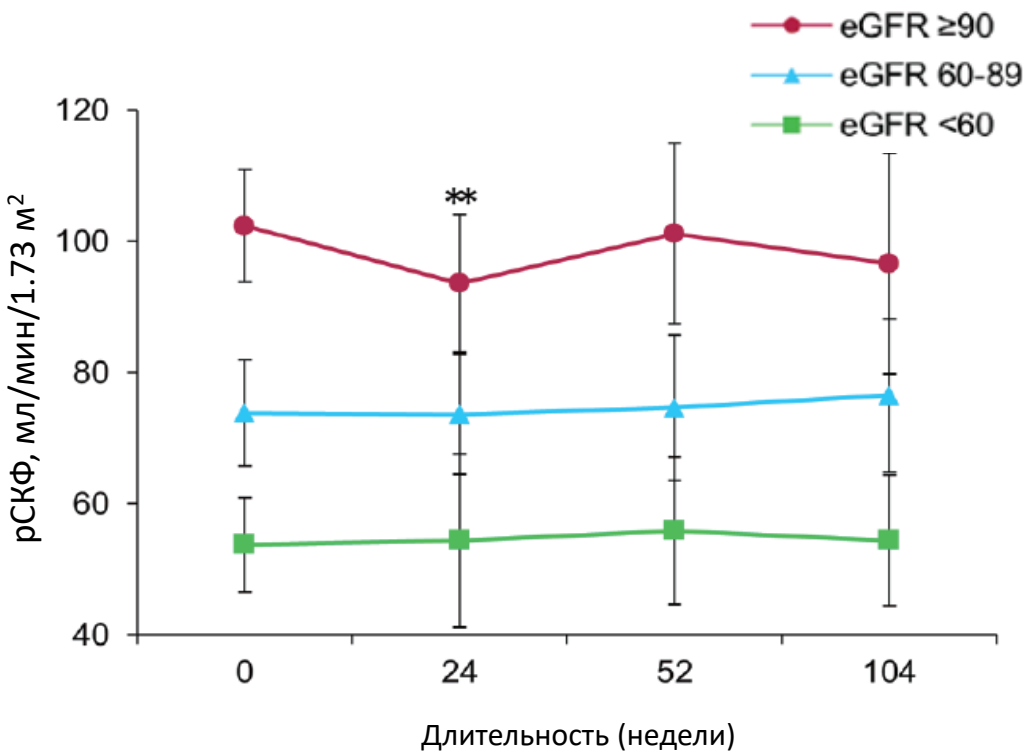
Терапия ипраглифлозином снижала HbA1c у всех групп пациентов, включая тех, у кого была нарушена функция почек

Влияние ипраглифлозина на функцию почек у пациентов с СД 2 типа и ХБП¹

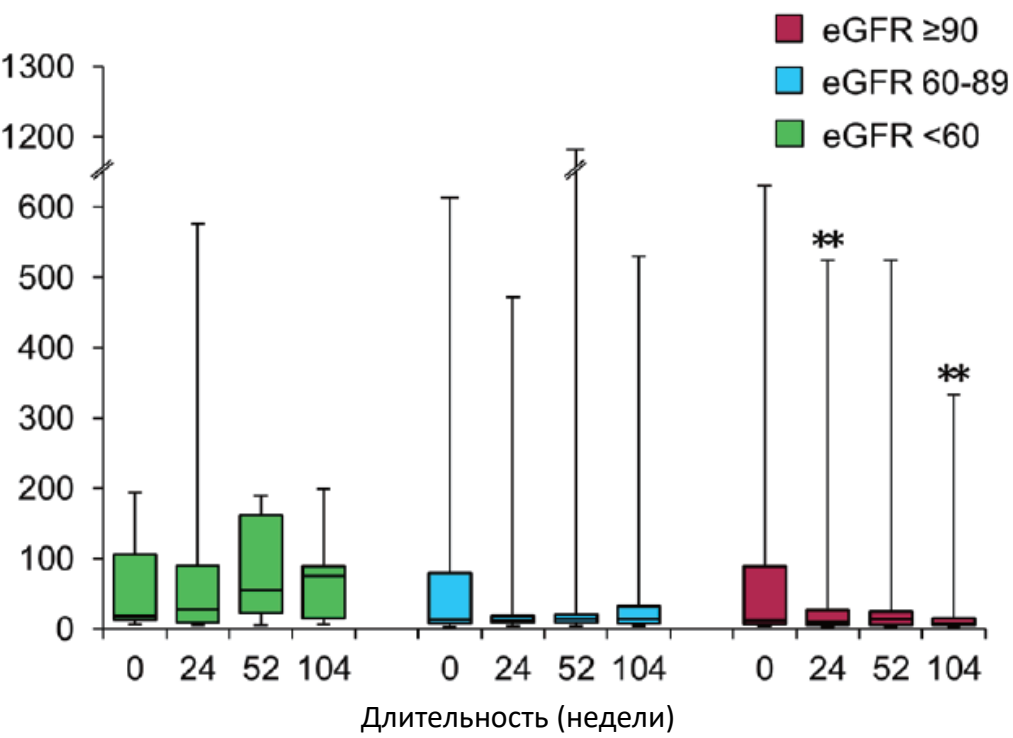
N=50

Изменение рСКФ

Отношение Альбумин/Креатинин в моче



**P < 0.05, **P < 0.01 по сравнению с исходным уровнем (по методу парного тестирования с использованием парного t-теста)



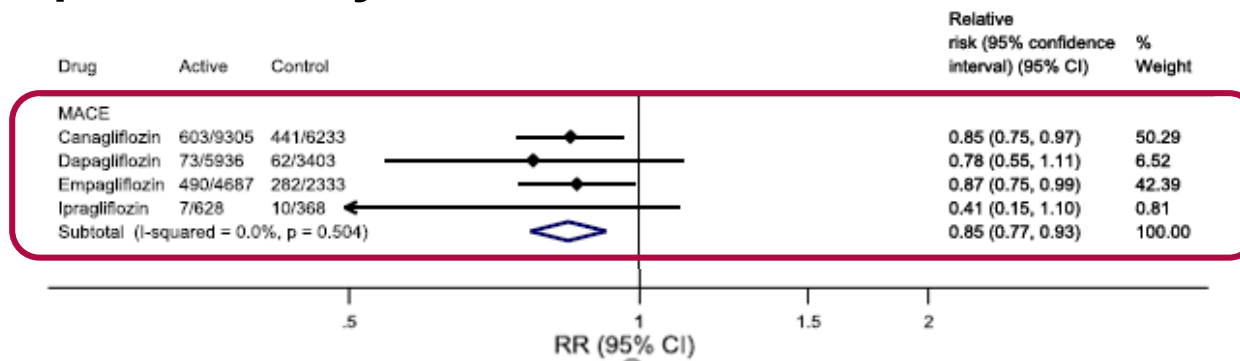
У пациентов с СД 2 типа и диабетической нефропатией ипраглифлозин уменьшает альбуминурию на 69%* без ухудшения функции почек

* рассчитано по изменению отношения Альбумин/Креатинин в разовой порции мочи

1. Ito D., et al. Long-Term Effects of Ipragliflozin on Diabetic Nephropathy and Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: 104-Week Follow-up of an Open-Label Study. J Clin Med Res. 2018;10(9):679-687

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ингибирование SGLT2 ассоциируется со снижением относительного риска больших сердечно-сосудистых событий^{1,2}



- В пре-регистрационных КИ частота МАСЕ на ипраглифлозине (50 мг) составила 1,1% vs. 2,7% на плацебо^{1,2}
- ОР МАСЕ на терапии ипраглифлозином составил **0,41 (95% ДИ [0,150, 1,101])**, что соответствует требованиям к долгосрочной СС-безопасности и не требует отдельного КИ²
- По данным объединённого анализа РКИ 2-4 фаз на ипраглифлозине (12,5-100 мг) частота СС-событий составила 1,5%¹
- В РКИ длительностью 52 нед. частота СС-событий на ипраглифлозине (50-100 мг) составила 2,3%¹

Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина анализ долгосрочного применения в реальной клинической практике

- В исследовании STELLA-LONG TERM частота СС-событий на ипраглифлозине составила 0,21%¹
 - MACE (СС-смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) – 0,15%
 - MACE расширенный (+ нестабильная стенокардия) – 0,18%
 - ИМ – 0,05%
 - Инсульт (в т.ч. транзиторная ишемическая атака) – 0,11%
 - Госпитализация по поводу СН – 0,01% (1 пациент)
 - Фибрилляция предсердий – 0,01%
- Ипраглифлозин имеет приемлемую сердечно-сосудистую безопасность
- Нет увеличения частоты сердечно-сосудистых событий при увеличении дозировки и длительности лечения ипраглифлозином



НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ
Москва, Дм. Ульянова дом 11
galstyangagik964@gmail.com

Благодарю за внимание!