


Кардио- и нефропротекция больных СД 2 типа с позиций доказательной медицины

Д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и ОВП им. В. Г. Вогралика ПИМУ МЗ России,
зав. эндокринологическим отделением ГБУЗ НО НОКБ им. Н. А. Семашко

Занозина О. В.

6 октября 2021г.

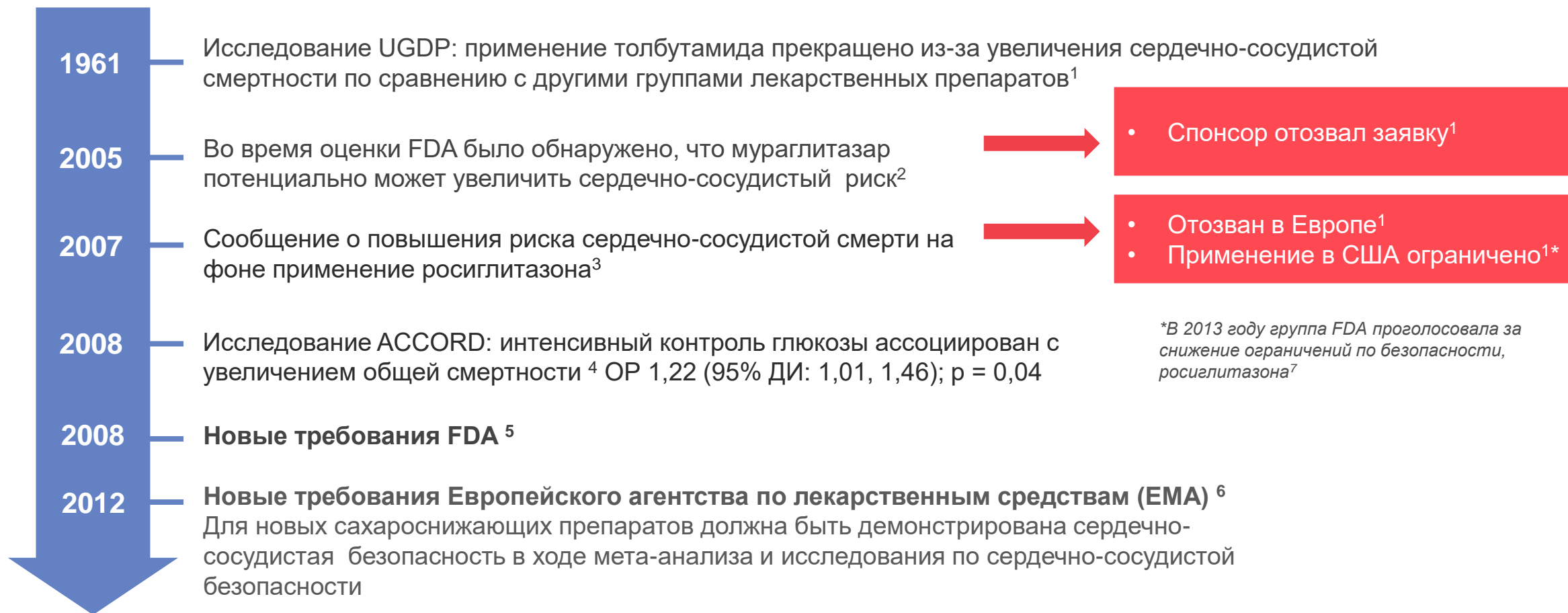
г. Нижний Новгород

A photograph of an iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is visible above the water line, while a much larger, submerged portion is visible below. The water is a deep blue, and the sky is a lighter blue with some clouds. The iceberg's surface is textured and shows various shades of blue and white.

**ДИАБЕТ - ЛИШЬ ВЕРХУШКА АЙСБЕРГА
КАРДИО РЕНАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

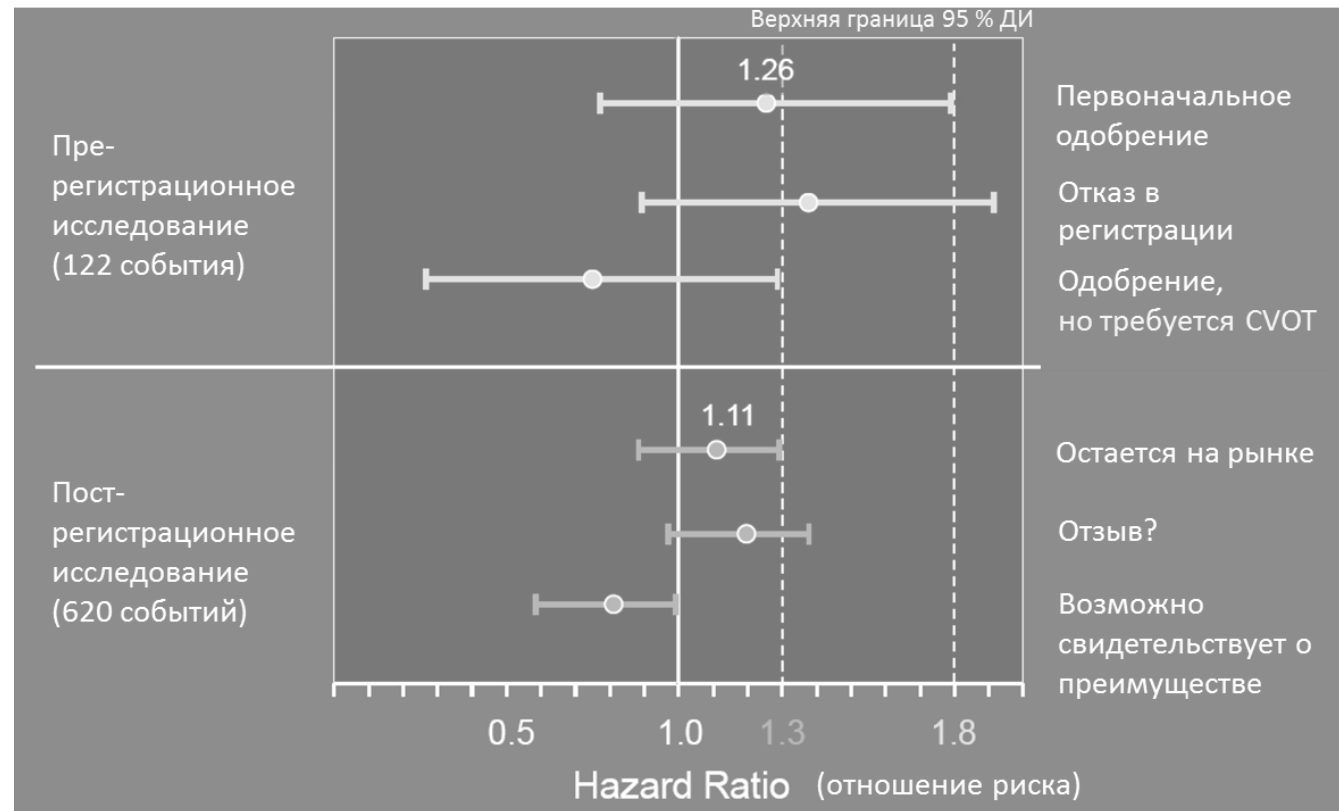
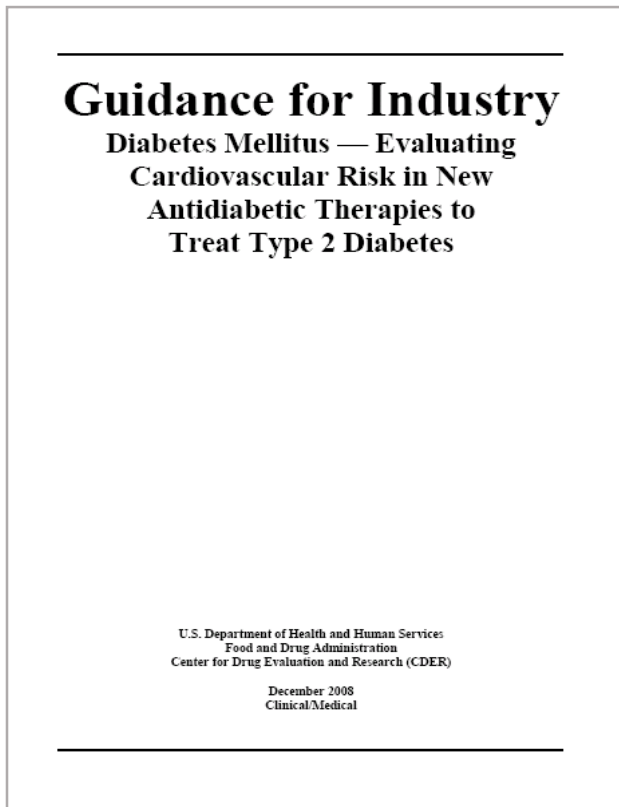
Аметов А. С. 2016

Требования Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) о проведении исследований о сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов¹⁻⁷



1. Nissen. Ann Intern Med 2012;157:671–672. 2. Nissen et al. JAMA 2005;294:2581–2586. 3. Nissen et al. N Engl J Med 2007;356:2457–2471. 4. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545–2559. 5. FDA guidance. 2008. 6. EMA scientific guidelines. 2012. 7. FDA, 2013 [<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm>].

Требование FDA для разработки и регистрации новых препаратов для лечения сахарного диабета (2008)



- Необходимо продемонстрировать, что терапия не приводит к неприемлемому повышению сердечно-сосудистого риска
- Чтобы гарантировать, что новое лечение не приводит к неприемлемому увеличению сердечно-сосудистого риска, **верхняя граница двухстороннего 95% ДИ отношения рисков должна быть <1.8**
- Если верхний порог ДИ = 1.3 – 1.8, для демонстрации безопасности могут потребоваться постмаркетинговые исследования по сердечно-сосудистым исходам

Стандарты лечения ADA 2021

Сахароснижающая терапия при СД2: общий подход

Терапия первой линии: Метформин и модификация образа жизни (включая коррекцию веса и физическую активность)

Факторы риска или установленные АССЗ, ХБП, СН^a

НЕТ

Рассмотреть независимо от базового или целевого уровня HbA1c, или использования метформина^b

+АССЗ/ФАКТОРЫ РИСКА

- УАССЗ
- Факторы риска АССЗ (возраст ≥55 лет со стенозом коронарных, сонных артерий или артерий НК >50%, или ГЛЖ)

арГПП-1 с доказанными и СС-преимуществами^c и / или иНГЛТ2 с доказанными СС-преимуществами^c

Если HbA1c выше целевого

Если требуется дальнейшая интенсификация или непереносимости арГПП-1 и / или иНГЛТ-2, выберите препараты, демонстрирующие преимущества и / или безопасность для ССЗ:

- Для пациентов на арГПП-1 рассмотрите возможность добавления иНГЛТ-2 с доказанными СС-преимуществами и наоборот^c
- ТЗД^d
- ИДПП-4 если не на арГПП-1
- Базальный инсулин^e
- СМ^f

+СН

В частности, СНнФВ (ФВЛЖ <45%)

иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами в этой популяции^{g,h,i}

+ХБП

Диабетическая нефропатия и альбуминурия^j

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО иНГЛТ-2 с первичными доказательствами снижения прогрессирования ХБП

или иНГЛТ-2 с доказанным снижением прогрессирования ХБП в исследованиях СС-исходов^{g,h,i}

или арГПП-1 с доказанными СС-преимуществами^c, если иНГЛТ-2 не переносится или противопоказаны

Для пациентов с СД2 и ХБП (например, рСКФ <60 мл/мин/1,73м²) и, следовательно, с повышенным риском сердечно-сосудистых событий.

и / или арГПП-1 с доказанными СС-преимуществами^c и / или иНГЛТ2 с доказанными СС-преимуществами^{c,i}

Если HbA1c выше целевого

ПРИОРИТЕТ: СНИЖЕНИЕ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ

ИДПП-4 арГПП-1 иНГЛТ-2 ТЗД

Если HbA1c выше целевого

иНГЛТ-2 иНГЛТ-2 арГПП-1 иНГЛТ-2

или ТЗД или ТЗД или ИДПП-4 или ИДПП-4

Если HbA1c выше целевого

Продолжить с добавлением других препаратов, перечисленных выше

Если HbA1c выше целевого

- Рассмотреть добавление СМ или базального инсулина:
- Выберите СМ последнего поколения с низким риском гипогликемии
 - Выберите базальный инсулин с низким риском гипогликемии^k

ПРИОРИТЕТ: СНИЗИТЬ РИСК НАБОРА МАССЫ ТЕЛА/СНИЖЕНИЕ ВЕСА

арГПП-1 с хорошей эффективностью в отношении потери веса^l и / или иНГЛТ-2

Если HbA1c выше целевого

иНГЛТ-2 арГПП-1 с хорошей эффективностью в отношении потери веса^l

Если HbA1c выше целевого

Если 4-компонентная терапия или иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 не переносится или противопоказаны, используйте режим с наименьшим риском набора веса.

Предпочтительно: ИДПП-4 (если не в доб. к арАПП-1) нейтральные в отношении набора веса

Если ИДПП-4 не переносится или противопоказаны, или если пациент уже принимает арГПП-1, добавить с осторожностью: - СМ^f - ТЗД^d - базальный инсулин

ПРИОРИТЕТ: СТОИМОСТЬⁿ

СМ^f ТЗДⁿ

Если HbA1c выше целевого

ТЗДⁿ СМ^f

Если HbA1c выше целевого

Если HbA1c выше целевого

Инсулинотерапия: базальный инсулин с минимальной стоимостью

или Рассмотреть другие методы лечения в зависимости от стоимости

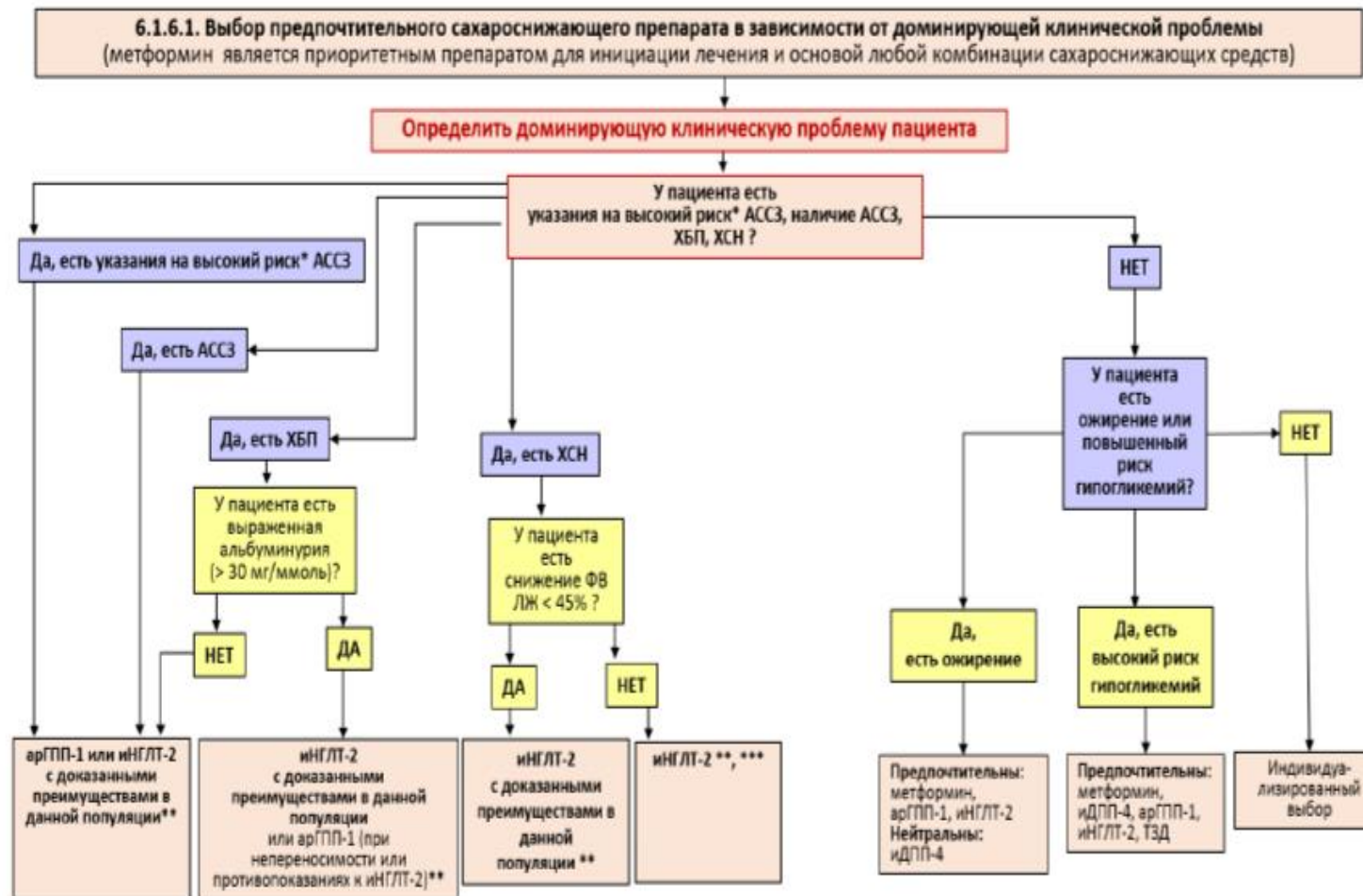
Во избежание клинической инертности, регулярно (каждые 3-6 месяцев) пересматривайте и изменяйте лечение. ^aМеры принимаются всякий раз при установлении новых клинических соображениях, независимо от фоновой сахароснижающей терапии; ^bБольшинство пациентов, включенных в соответствующие исследования, получали метформин в качестве базовой сахароснижающей терапии; ^cДоказанная польза от сердечно-сосудистых заболеваний означает, что в инструкции есть указание на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний; ^dФинские дозы могут лучше переноситься, хотя эффекты на ССЗ менее изучены; ^eДелгудек или Гларгин 100 МЕ продемонстрировали СС-безопасность; ^fДля снижения риска гипогликемии, выберите СМ более позднего поколения; ^gГлиметид показал аналогичную безопасность при сердечно-сосудистых заболеваниях, что и ИДПП-4; ^hПомните, что рСКФ для начала и продолжения терапии зависит от страны и инструкции по применению каждого препарата; ⁱДалаглифлозин и канаглифлозин показали снижение развития СН и прогрессирования ХБП в исследованиях СС-исходов. Далаглифлозин и канаглифлозин имеют первичные данные в отношении почечных исходов. Далаглифлозин и эмпаглифлозин имеют первичные данные в отношении исходов СН; ^jДоказанное преимущество означает, в инструкции есть указание на снижение СН в этой популяции; ^kСм. раздел 11: Микрососудистые осложнения и уход за ногами; ^lДелгудек/Гларгин 300 МЕ < Гларгин 100 МЕ/Детемир < Инсулин НПХ/Семаглутид > Лираглутид > Дулаглутид > Эксенатид > Ликсисенатид; ^mесли нет специфических сопоставляемых заболеваний (например, нет установленных ССЗ, низкий риск гипогликемии и более низкий приоритет в отношении риска увеличения веса или отсутствие сопутствующих заболеваний, связанных с весом); ⁿУчитывайте стоимость лекарств в зависимости от страны и региона. В некоторых странах ТЗД относительно дороже, а ИДПП-4 относительно дешевле.

«АЛГОРИТМЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ»

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

10-й выпуск

Москва
2021



* Указания на высокий риск АССЗ: возраст ≥ 55 лет с наличием 50% стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка.

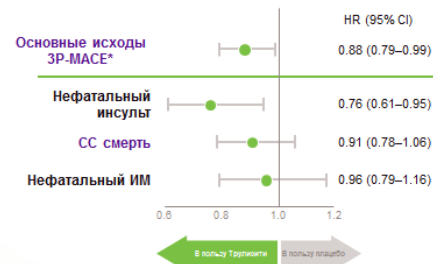
** См. таблицу в разделе 6.1.6.2 «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента».

*** Исследования сахароснижающих препаратов в этой популяции продолжаются

6.1.6.2. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Указания на высокий риск АССЗ (возраст ≥55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия ЛЖ)	Эффективны в качестве первичной профилактики: • арГПП-1 • иНГЛТ-2 ¹	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • инсулины	
АССЗ ²	• арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) • иНГЛТ-2 ³	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Хроническая сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2 (при ФВ ЛЖ <45% предпочтительны дапаглифлозин, эмпаглифлозин)	• метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглиптин) • ТЗД

Устойчивое снижение риска наблюдалось для всех трех компонентов комбинированной конечной точки¹



*3P-MACE – 3-компонентная комбинированная конечная точка, включающая нефатальный инсульт, нефатальный инсульт и смерть вследствие СС причины. СС – сердечно-сосудистые заболевания, инсульт инфаркта миокарда.

1. Zimman B, et al. N Engl J Med. 2019;381(25):2373–2384. doi: 10.1056/NEJMoa1911483. [Epub ahead of print].

ДАПАГЛИФЛОЗИН ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ ЗНАЧИМОЕ ВЛИЯНИЕ НА СНИЖЕНИЕ ОР СС ИСХОДОВ И ХБП



- 17% - 27% - 24% - 46% - 7%

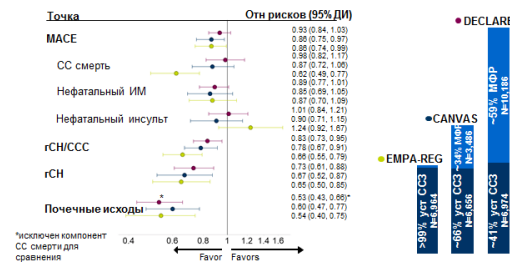
СС – сердечно-сосудистые, СН – сердечная недостаточность

www.heart.org/health-topics/dapagliflozin

ДАПАГЛИФЛОЗИН ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ БОЛЕЕ ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ СС СМЕРТИ, ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ СН И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ В ПОДГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФВ ЛЖ



Терапия иSGLT-2 приводит к снижению риска СС событий, в частности гЧН, а также оказывает нефропротективное влияние



*Исключен компонент СС смерти деля сравнения

g SGLT2, Piscebo

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, hospitalized heart failure; HR, hazard ratio; T2DM, Type 2 diabetes mellitus

1. Zimman B, et al. N Engl J Med. 2019;381(25):2373–2384. doi: 10.1056/NEJMoa1911483. [Epub ahead of print]. N Engl J Med. 2019.

<p>ХБП С 1-3а</p> <p>(рСКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (предпочтительно с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами)³ • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) • ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением)⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • инсулины 	<ul style="list-style-type: none"> • ПСМ (глибенкламид при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
	<p>При выраженной альбуминурии (> 30 мг/ммоль):</p> <p>Предпочтительны (1 линия):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>иНГЛТ-2</u> с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин) 		

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
	<p>2 линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>иНГЛТ-2⁵</u> (эмпаглифлозин, эртуглифлозин) <p>Если есть противопоказания к иНГЛТ-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) 		

<p>ХБП С 3б-5</p> <p>(рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м²)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (предпочтительно с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами³) с учетом инструкционных ограничений по рСКФ⁶ • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид до ХБП С4) 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин (до ХБП С3б) • ПСМ (до ХБП С4) • иДПП-4 • арГПП-1 (эксенатид, ликсенатид до ХБП С3б) • инсулины 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин (при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (гозоглиптин) • иНГЛТ-2⁶ (см. ограничения препаратов по рСКФ в разделе 6.1.3) • арГПП-1 (эксенатид, ликсенатид при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², лираглутид, семаглутид, дулаглутид при рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) • ТЗД
	<p>При выраженной альбуминурии (> 30 мг/ммоль):</p> <p>Предпочтительны (1 линия):</p> <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин)⁶ <p>2 линия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2⁵ (эмпаглифлозин, эртуглифлозин) <p>Если есть противопоказания к иНГЛТ-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) 		



1. Wanner G et al. n. press. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. 4(10):785-794. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00200-0

2. Wanner G et al. n. press. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. 4(10):785-794. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00200-0

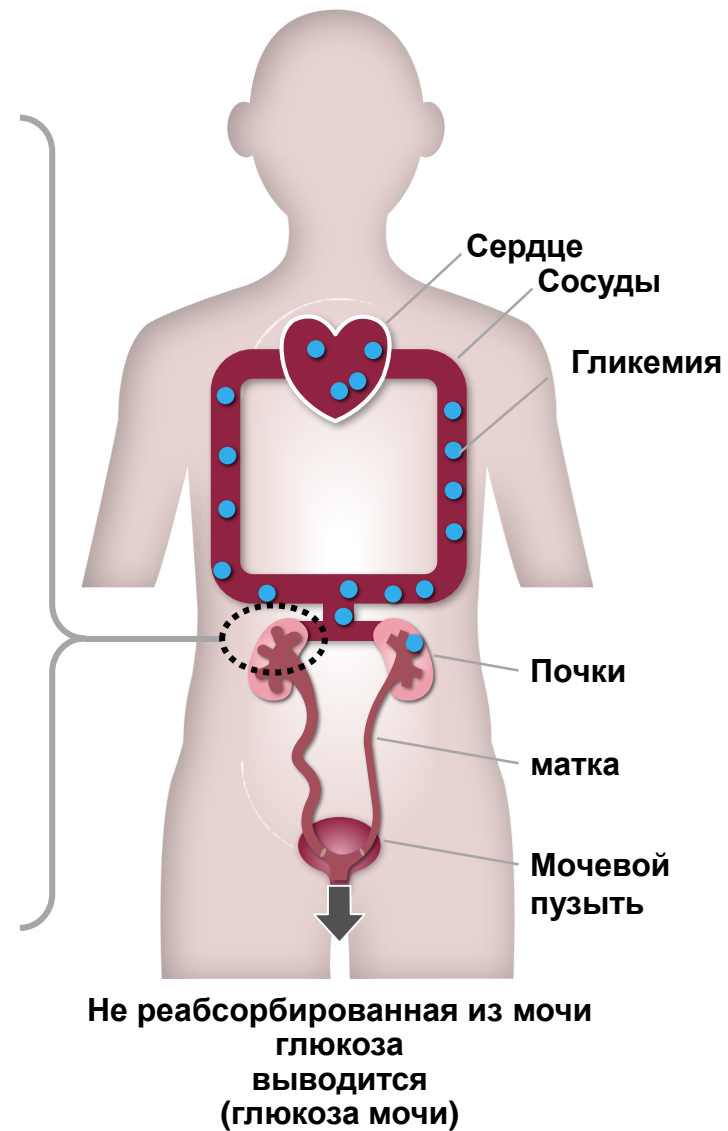
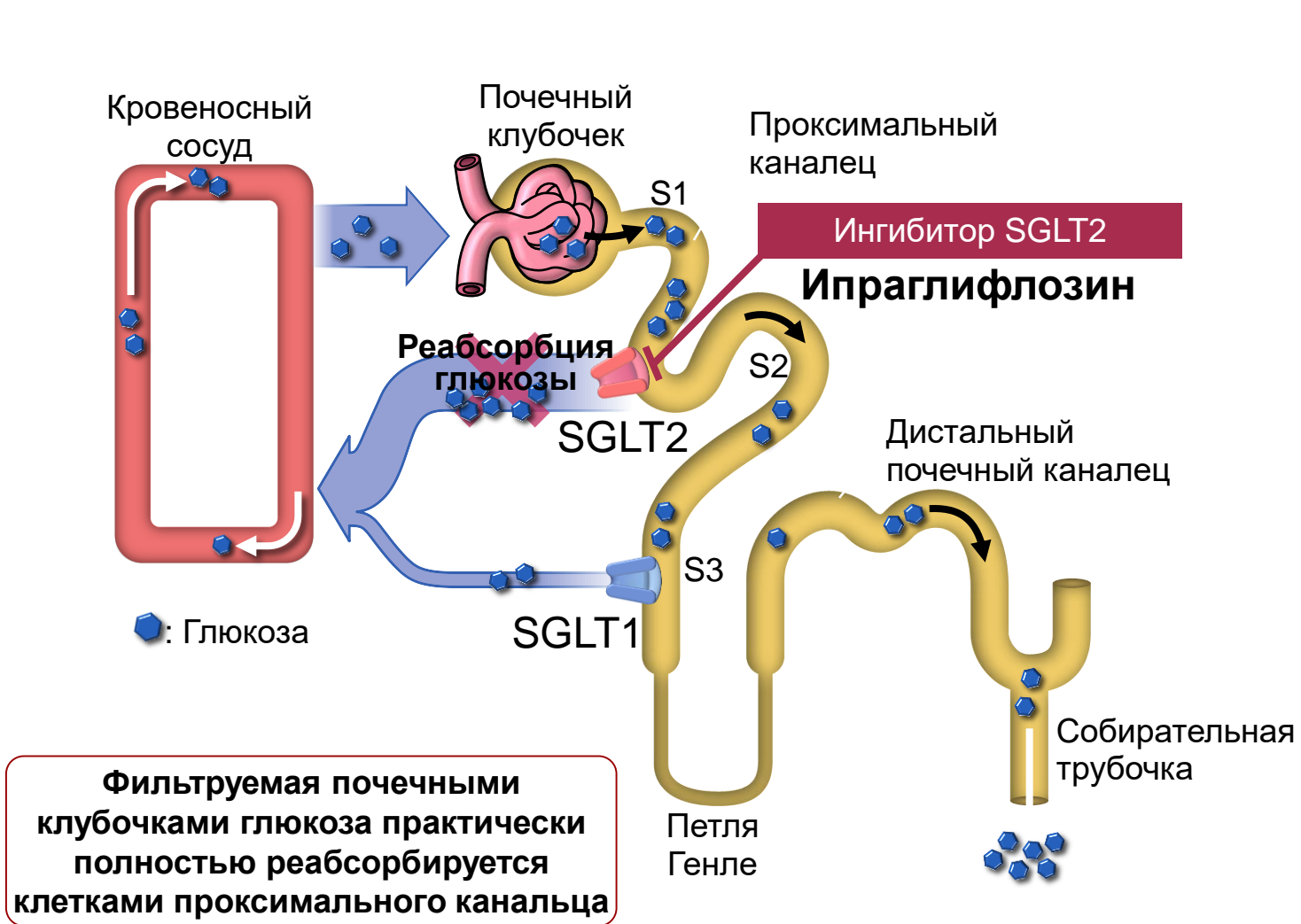
3. Wanner G et al. n. press. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. 4(10):785-794. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00200-0

4. Wanner G et al. n. press. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. 4(10):785-794. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00200-0

5. Wanner G et al. n. press. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. 4(10):785-794. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00200-0

6. Wanner G et al. n. press. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. 4(10):785-794. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00200-0

Реабсорбция глюкозы в почках и сахар крови



Суглат® (МНН: ипраглифлозин; компания «Астеллас») – новый ингибитор НГЛТ-2



- Одобрен МЗ РФ для лечения пациентов с СД 2 типа (регистрационное удостоверение ЛП-005535 от 22.05.2019 г.)
- Включён в обновлённые Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2019 г.)
- Решением Комиссии МЗ РФ по формированию перечней лекарственных препаратов от 7 ноября 2019 г. рекомендован к включению в перечни ЖНВЛП и ОНЛС с 2021 г.
- Используется при лечении пациентов с СД 2 типа с 2014 г. (Япония¹, Южная Корея²)

СД – сахарный диабет; ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами

1. <https://www.astellas.com/en/>
2. <http://www.daewoong.com/>

Пре-регистрационные клинические исследования ипраглифлозина

Клинические исследования II / III фазы

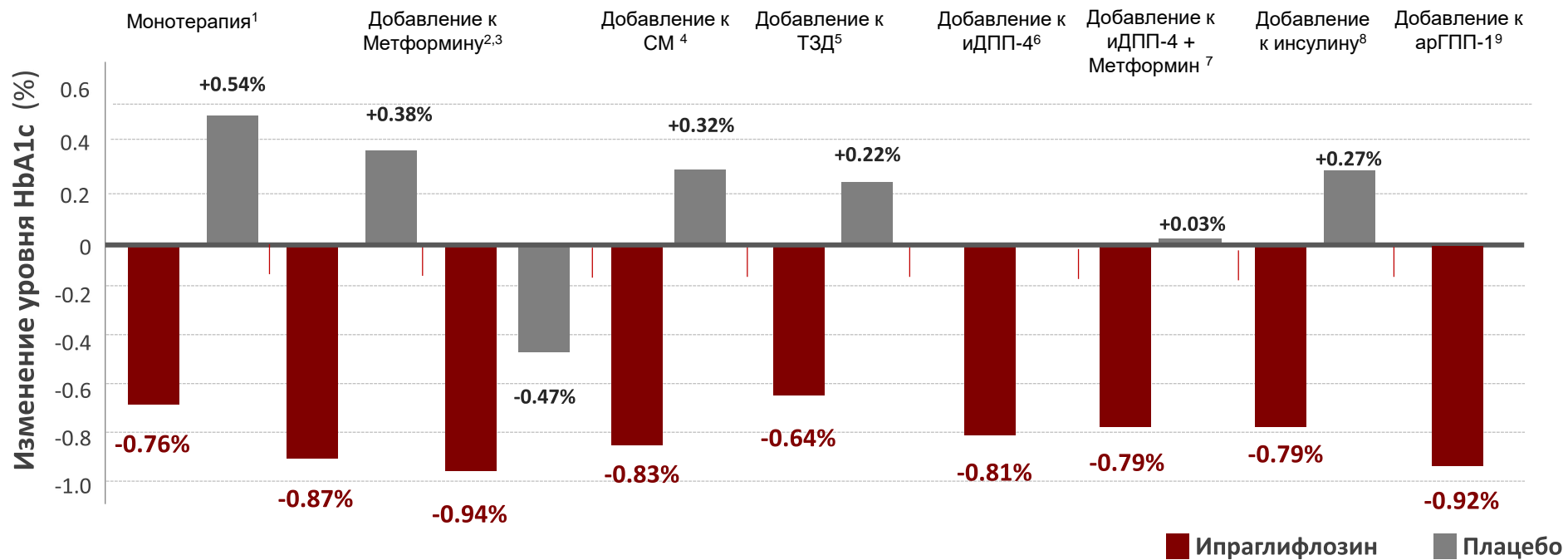
			Дизайн исследования	Длительность лечебного периода	Группа ипраглифлозина (n)	Группа плацебо (n)
Сахарный диабет 2 типа	Монотерапия	Фаза II Исследование определения дозы	DBT	12 недель	292	69
		Фаза III исследование монотерапии	DBT	16 недель	62	67
		Продление монотерапии	OPEN	52 недели	182	—
		Продление монотерапии	OPEN	24 недели	174	—
	Комбинированная терапия	В комбинации с метформином	DBT→OPEN	24 недели + 28 недель	112	56
		В комбинации с пиоглитазоном	DBT→OPEN	24 недели + 28 недель	97	54
		В комбинации с СМ	DBT→OPEN	24 недели + 28 недель	166	76
		В комбинации с α-ГИ	OPEN	52 недели	113	—
		В комбинации с иДПП-4	OPEN	52 недели	106	—
		В комбинации с натеглинидом	OPEN	52 недели	122	—
	При сниженной функции почек	Исследование у пациентов со сниженной функцией почек	DBT→OPEN	24 недели + 28 недель	119	46

Исследования клинической фармакологии

Пациенты с СД 2 типа	Исследование влияния на вариабельности глюкозы крови	DBT	2 недели	20	10
----------------------	--	-----	----------	----	----

DBT: Двойное-слепое, OPEN: открытое

Снижение уровня HbA1c на фоне терапии ипраглифлозином у пациентов с СД 2 типа в РКИ

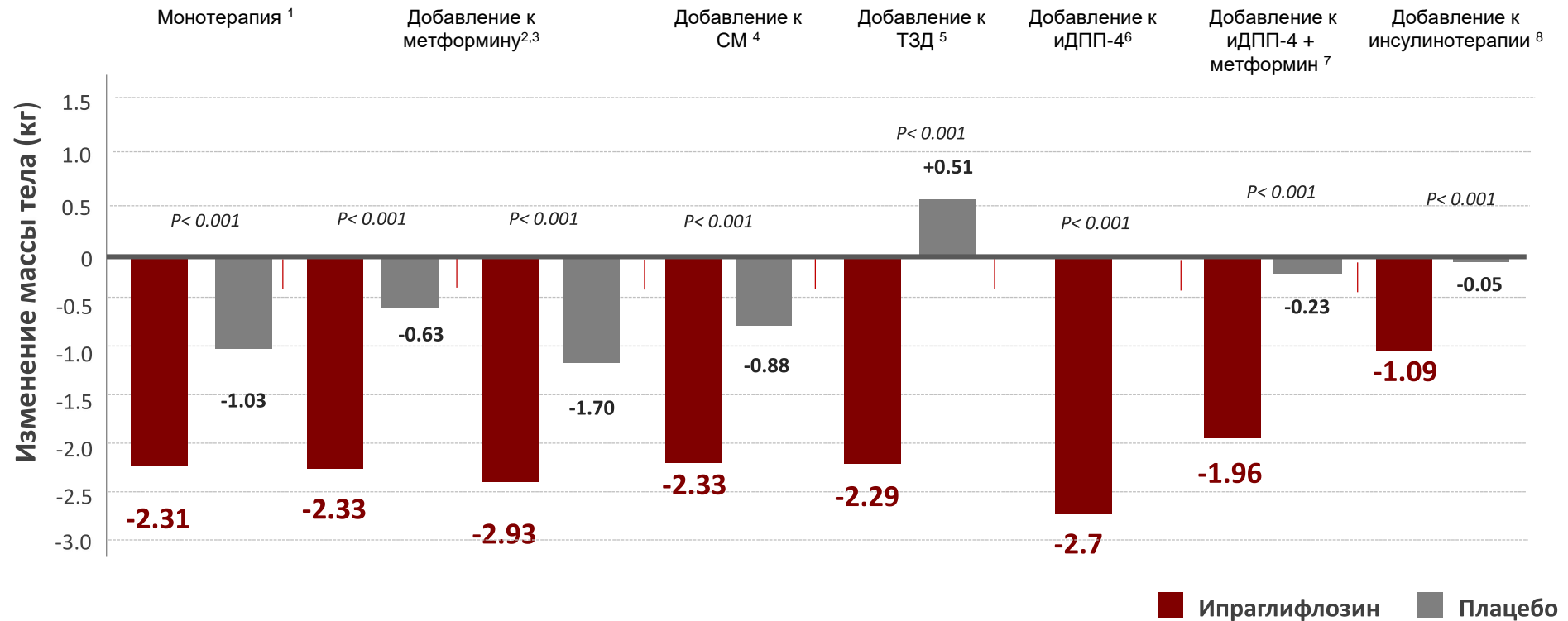


	BRIGHTEN ¹		ILLUMINATE ²		FIREFLY ³		EMIT ⁴		SPOTLIGHT ⁵		DAYLIGHT ⁶		Triple ⁷		IOLITE ⁸		AGATE ⁹
Исходный HbA1c (%)	8.4	8.25	8.25	8.38	7.74	7.75	8.38	8.34	8.24	8.39	7.84	7.90	7.92	8.6	8.62	8.81	
Разница с плацебо	1.24 %		1.30 %		0.46 %		1.14 %		0.88 %		-	0.83 %		1.07 %		-	
Значение P	P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		* P < 0.001	P < 0.0001		P < 0.001		-	

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

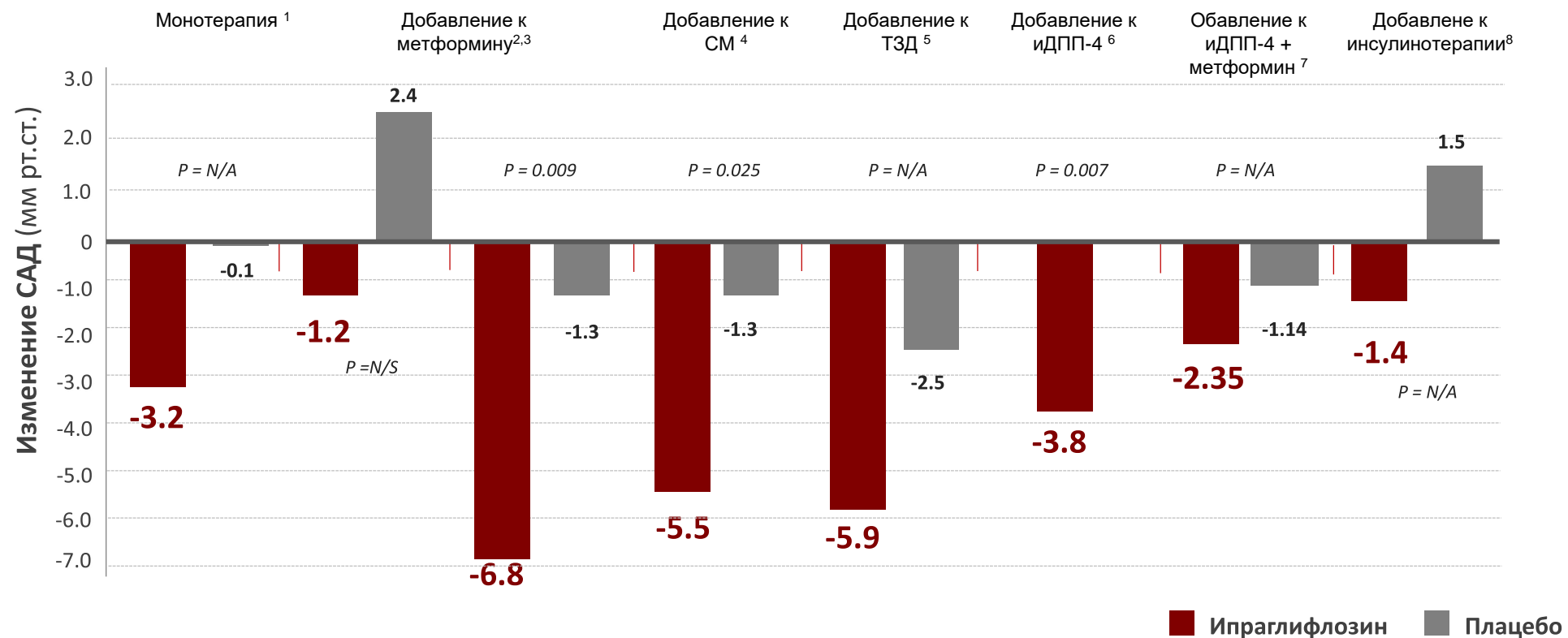
1. Kashiwagi et al. Diabetol Int, 2015, March 6(1) 8–18. 2. Kashiwagi A et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar;17(3):304-8. 3. Chieh-Hsiang Lu et al J Diabetes Investig. 2016 May; 7(3): 366–373. 4. Kashiwagi et al. Diabetology International, 2015, June 6(2) 125-138. 5. Kashiwagi et al. Diabetology International 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.

Уменьшение массы тела на терапии ипраглифлозином у пациентов с СД 2 типа в РКИ



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.

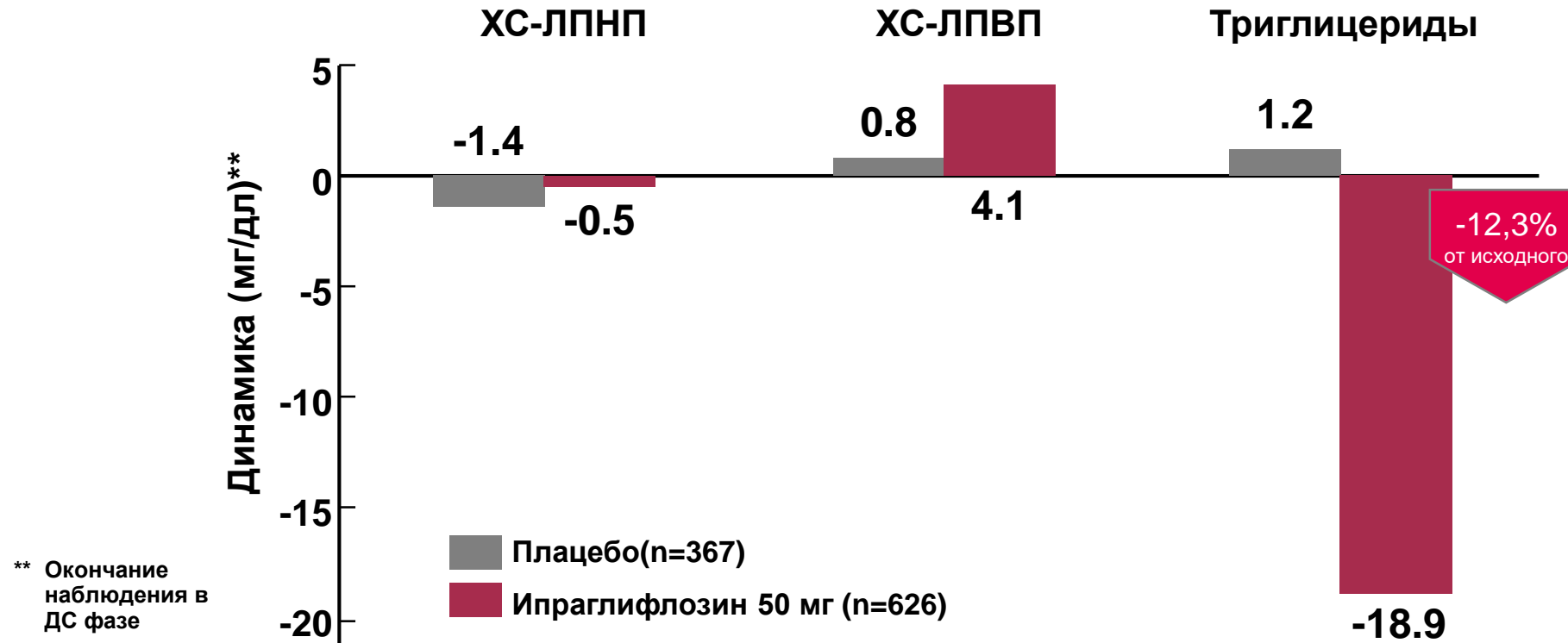
Изменение систолического артериального давления на фоне терапии ипраглифлозином у пациентов с СД 2 типа в РКИ



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 терапии ипраглифлозином на профиль липидов крови

Объединенный анализ 6 РКИ 2,3 фазы

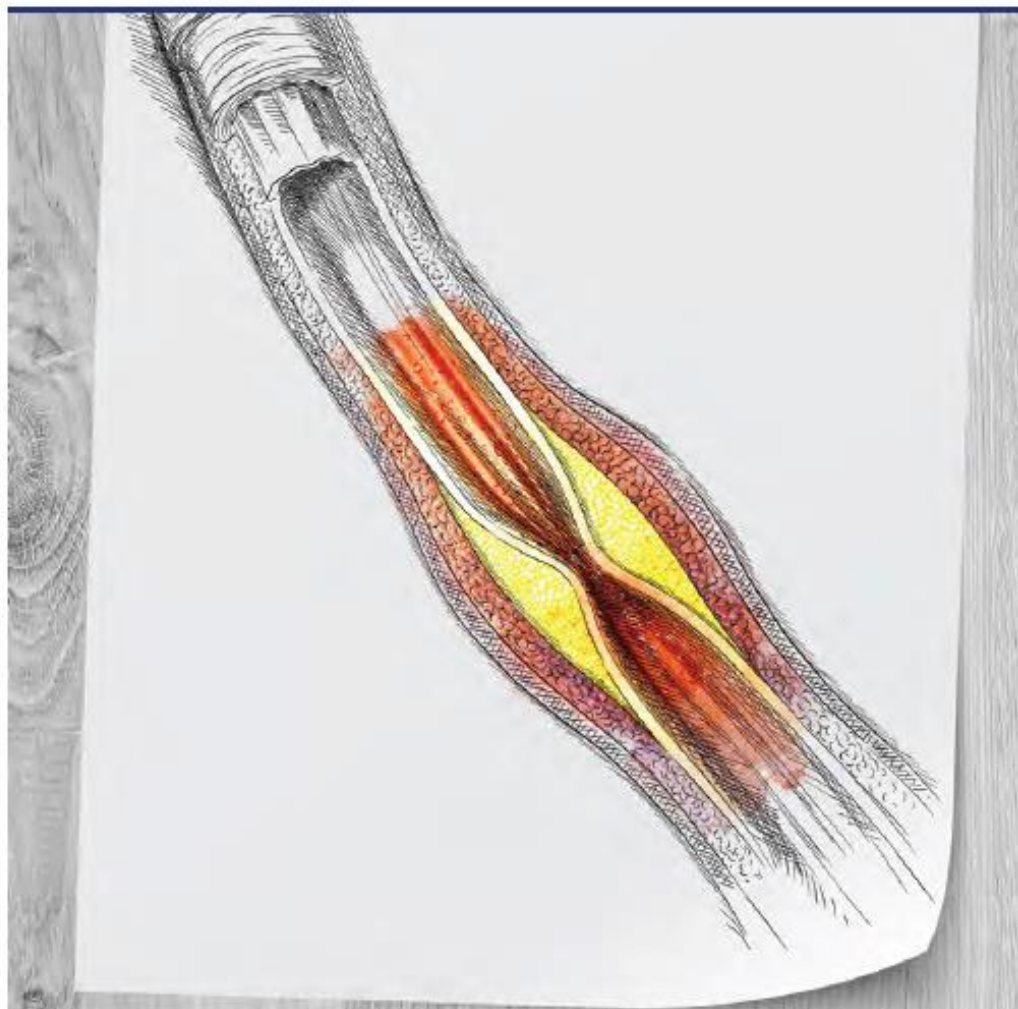


ДИСЛИПИДЕМИИ, АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность

И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук

Издание четвертое, переработанное и дополненное



Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. В. Кухарчук

В отличие от традиционно используемых ингибиторов АПФ (канаглифлозина, дапаглифлозина и эмпаглифлозина) применение ипраглифлозина в лечении СД 2 в клинических исследованиях показало значимое снижение уровня ТГ и увеличение уровня ЛВП без повышения уровня ОХС и ХС ЛНП [720–722]. У пациентов с СД 2 (из которых более 85% получали гиполипидемические препараты) добавление к терапии ипраглифлозина связано со снижением уровня ХС ЛНП (-0,37 мг/дл против 14,4 мг/дл, $p=0,038$), мелких плотных ЛНП (-1,28 мг/дл против 2,81 мг/дл, $p=0,012$) и уменьшением соотношения ЛНП/мелких плотных ЛНП (-3,20% против 4,58%, $p=0,040$) по сравнению с контрольной группой [723]. Кроме того, множественный регрессионный анализ показал значимое повышение уровня ЛВП ($p=0,011$), снижение уровней общего холестерина (-1,3% против +9,2%; $p=0,011$) и не-ЛВП (-3,5% против +10,8%; $p=0,012$), а также уменьшение массы тела ($p=0,006$) в качестве независимых факторов, способствующих снижению уровня мелких плотных ЛНП [723]. Таким образом, ипраглифлозин может иметь потенциал для снижения уровня наиболее атерогенных мелких плотных ЛНП у пациентов с СД 2.



Ипраглифлозин включён в рекомендации для снижения риска новых СС событий у пациентов с СД2 и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий ССР¹

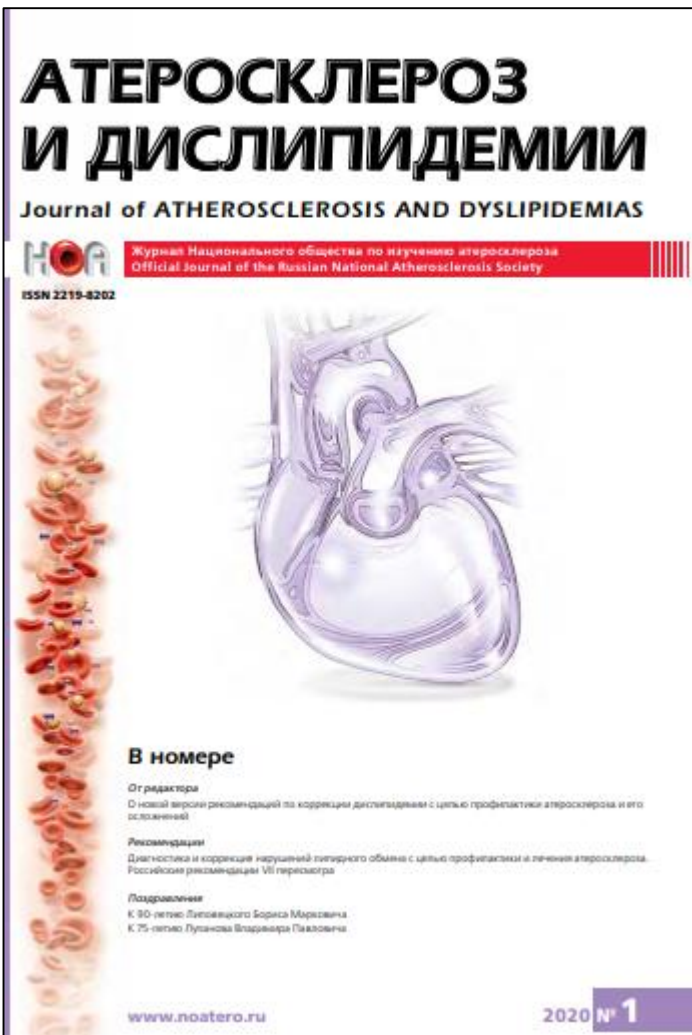


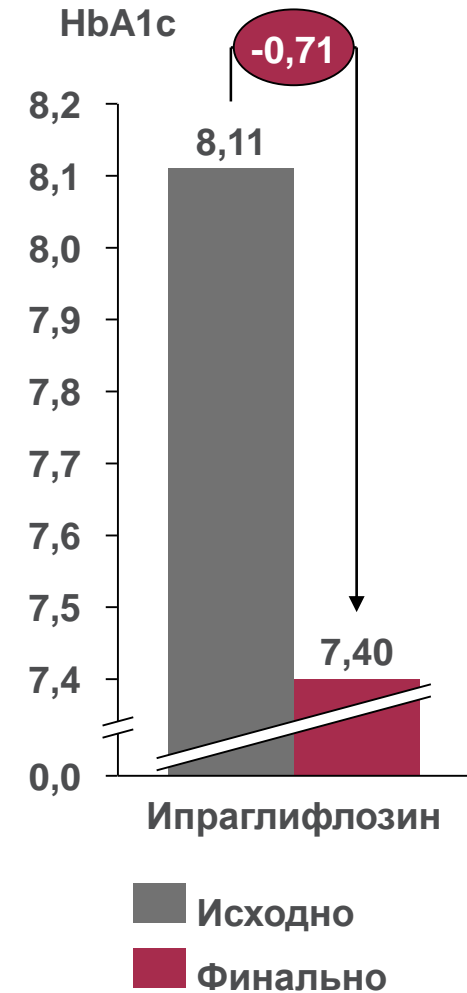
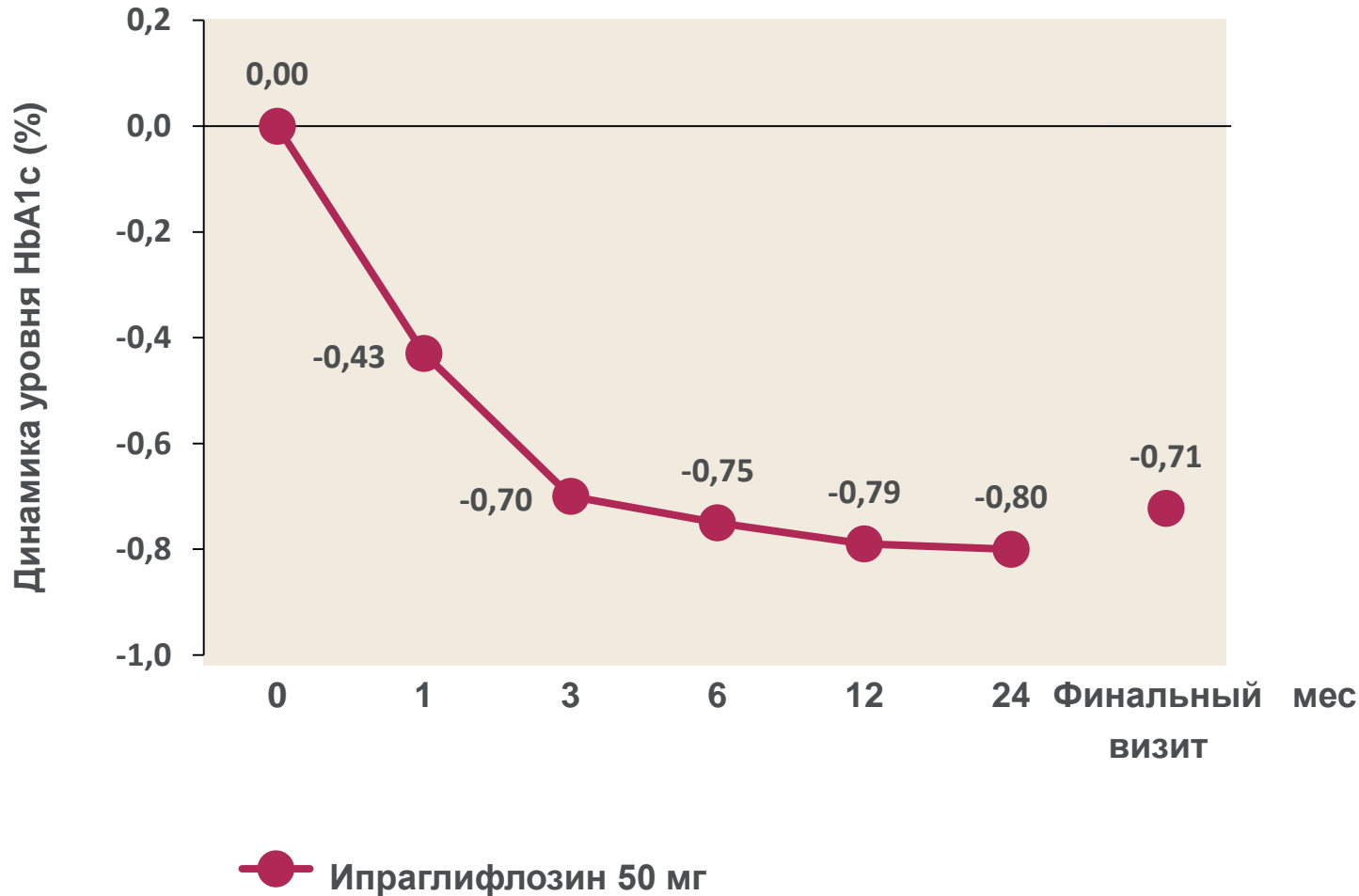
Таблица 22. Рекомендации по ведению пациентов с СД 2 для контроля сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс	Уровень
Эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин и ипраглифлозин рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий ССР	I	A
Эмпаглифлозин рекомендуется у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для снижения риска смерти	I	B
Лираглутид, семаглутид и дулаглутид рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий ССР	I	A
Лираглутид рекомендуется у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для снижения риска сердечно-сосудистой смерти	I	B
Метформин рекомендуется назначать пациентам с СД 2 типа без ССЗ, относящихся к категории низкого и умеренного ССР	IIa	C

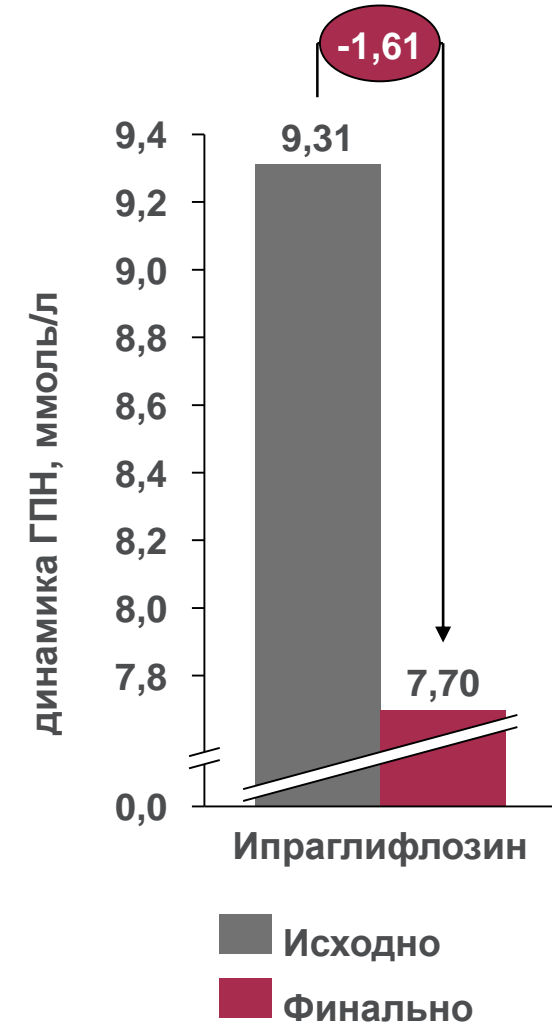
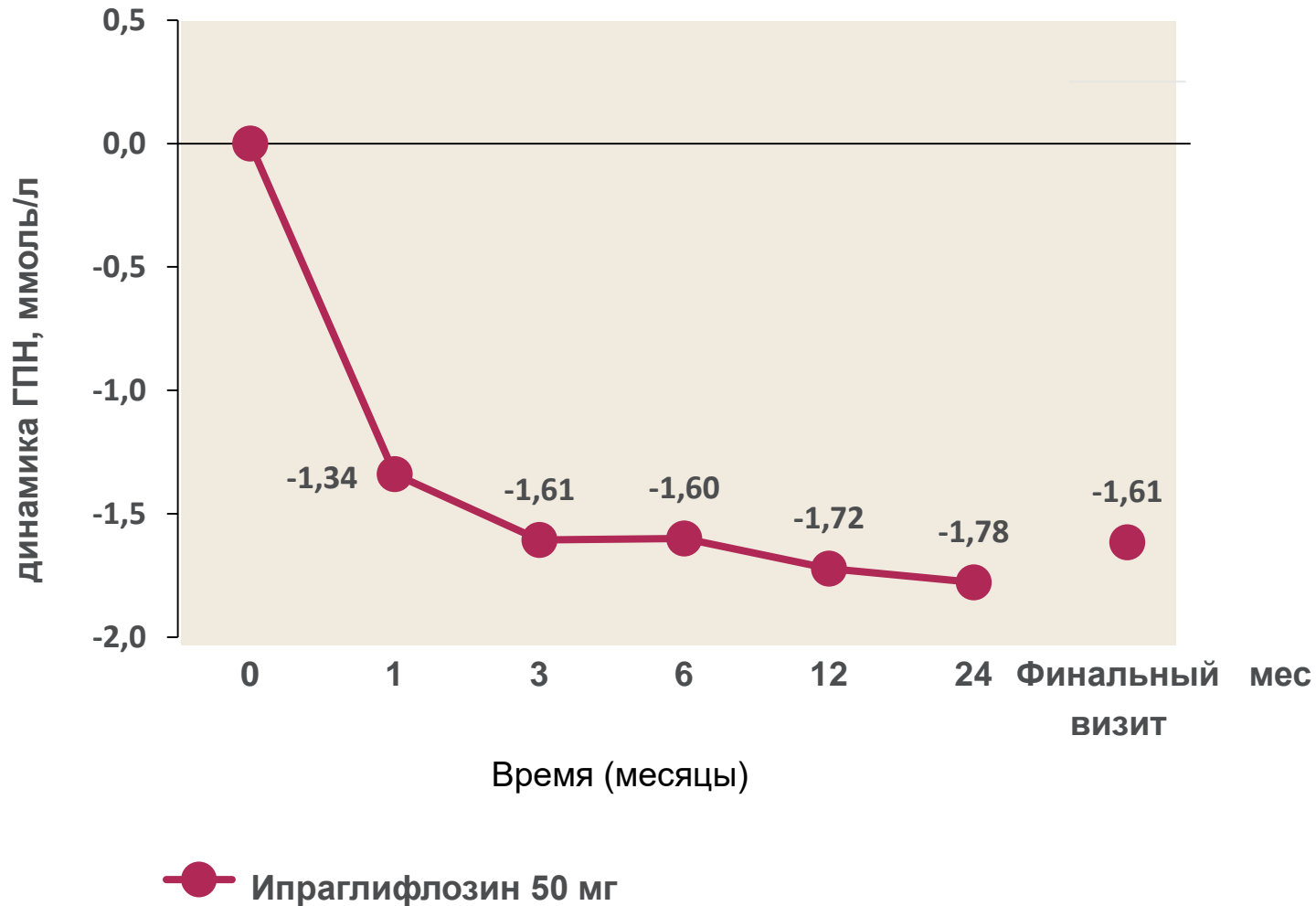
Примечания: СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ССР – сердечно-сосудистый риск.

1. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

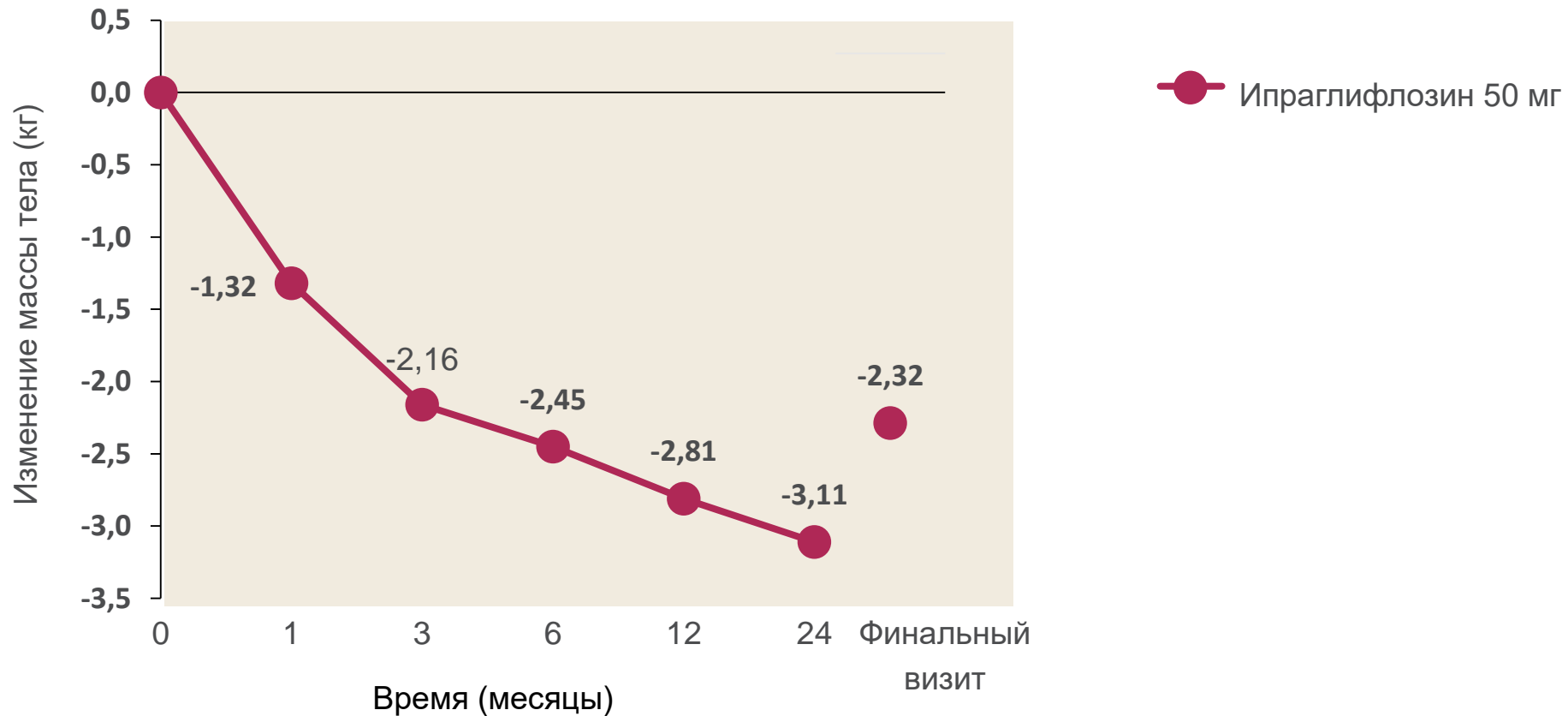
Динамика уровня HbA1c на фоне длительной терапии ипраглифлозином STELLA-LONG TERM



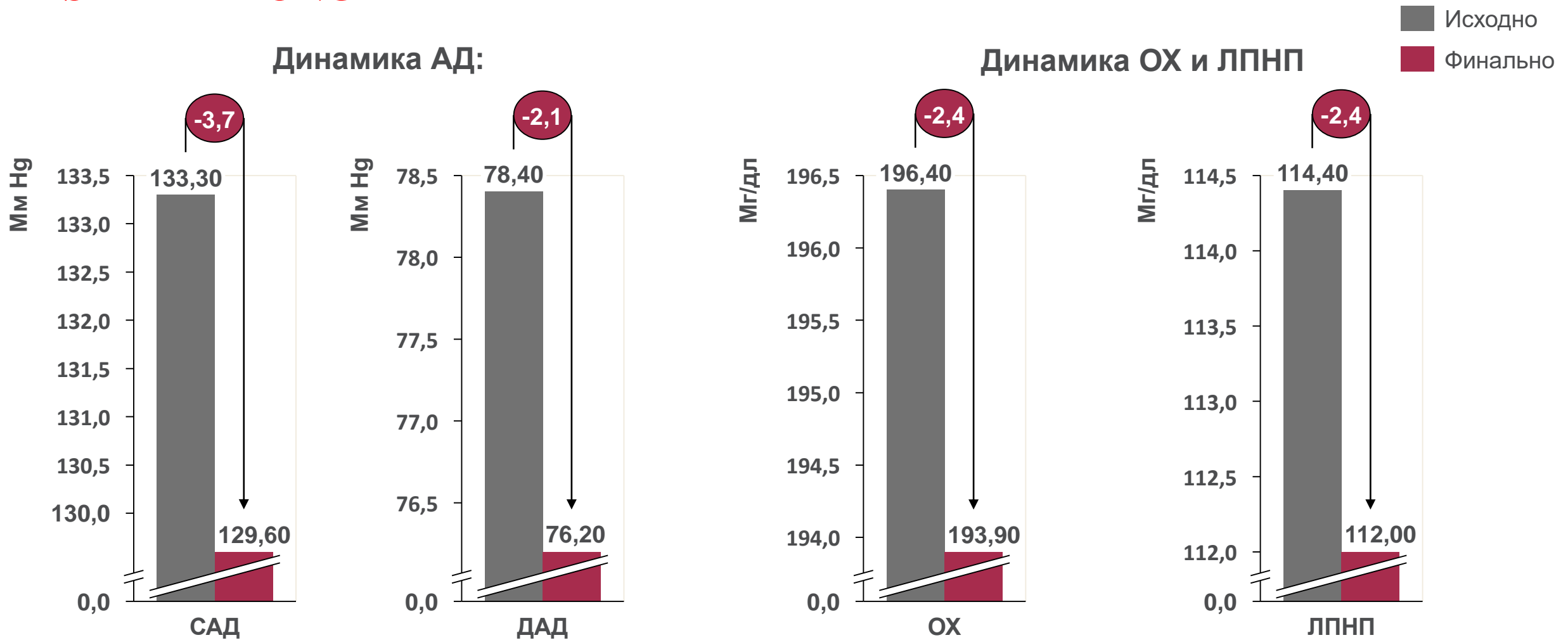
Динамика ГПН на фоне длительной терапии ипраглифлозином STELLA-LONG TERM



Динамика массы тела на фоне терапии ипраглифлозином STELLA-LONG TERM

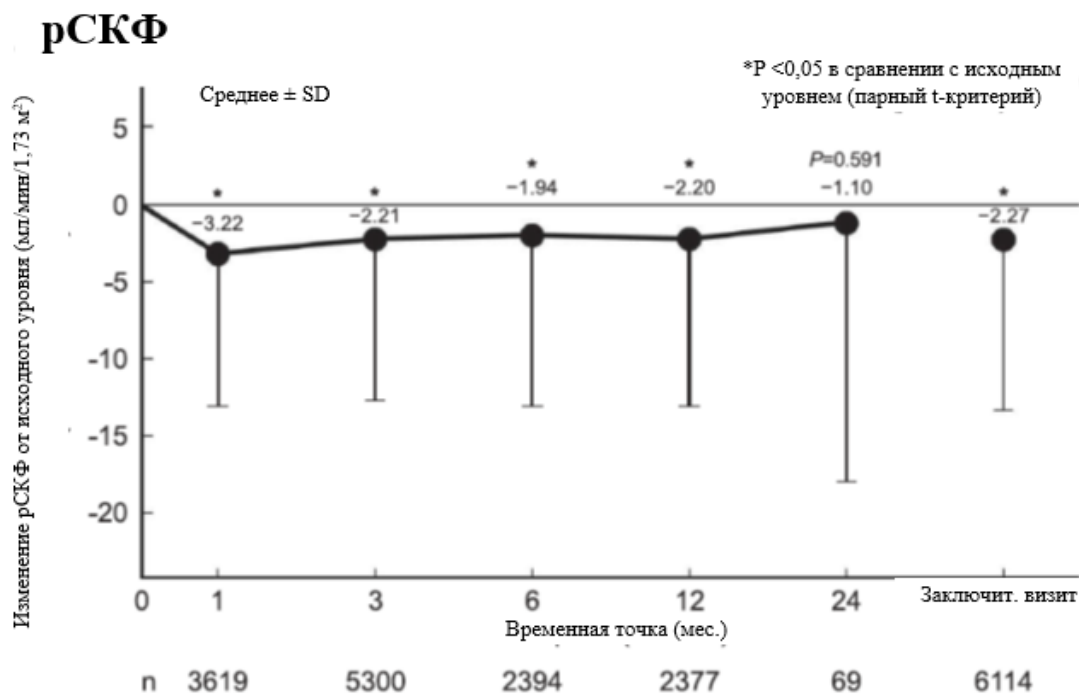


Динамика АД и липопротеинов на фоне терапии ипраглифлозином STELLA-LONG TERM



Влияние длительной терапии ипраглифлозином на функцию почек STELLA-LONG TERM

⊕



-2,7% от исходного

Исходный уровень	81,94 ± 21,75 мл/мин/1,73 м ² (6114)
Заключительный визит	79,68 ± 21,11 мл/мин/1,73 м ² (6114)

Среднее ± SD (n)

Популяция анализа безопасности (n = 11 053)

Результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение

* P < 0,05 в сравнении с исходным уровнем (парный t-критерий).



Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина в длительных исследованиях реальной клинической практики

- 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

Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина в реальной клинической практике CVD-REAL 2



Источники данных: Медицинские карты пациентов

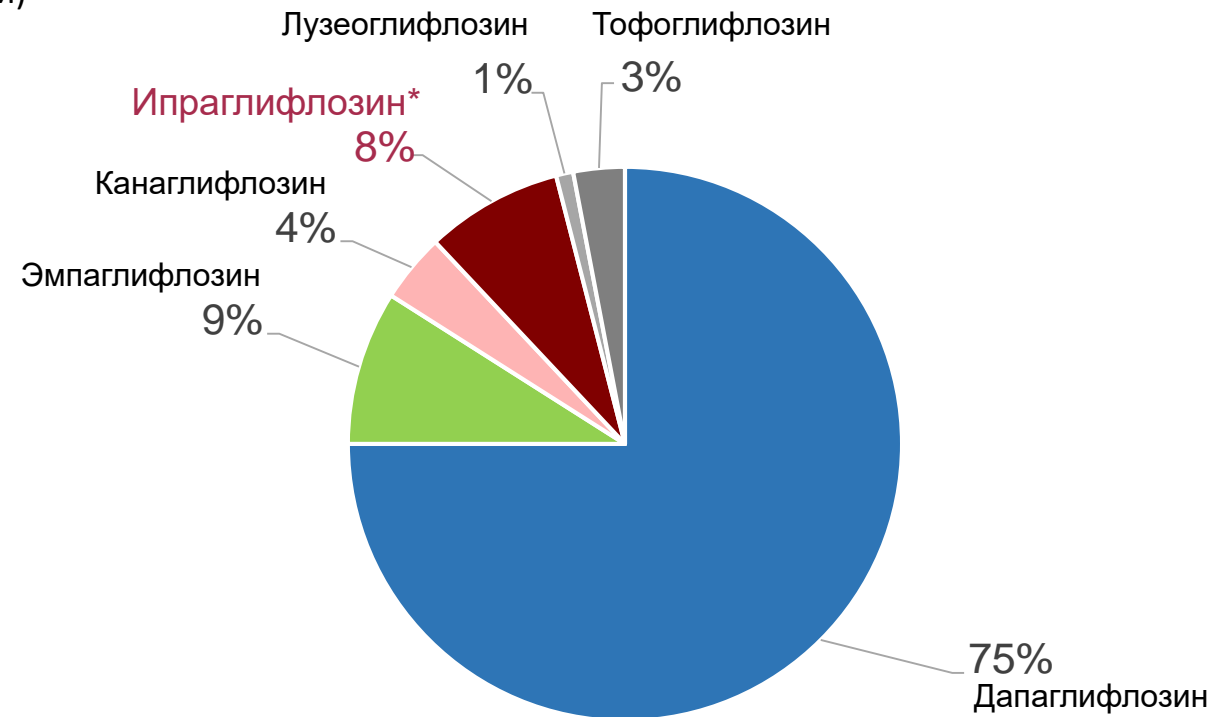
Популяция:

- 6 стран (Австралия, Канада, Израиль, Япония, Сингапур, Южная Корея)
- ~4 000 000 пациентов с СД 2 типа (≥18 лет)
 - из них 235 000 на иНГЛТ (в т.ч. >17 000 на ипраглифлозине)
- Средний возраст – 57 лет
- Длительность СД (в базе данных) ≥1 года
- ~27 % с установленными ССЗ
- 52% с микрососудистыми осложнениями
 - ~1,9% - ХБП
- Терапия СД:
 - 74% - метформин
 - 51% - СМ
 - 55% - иДПП-4
 - 13% - ТЗД
 - 2,6% арГПП-1
 - 19% - инсулин
- Терапия ССЗ:
 - 65% - статины
 - 62% - антигипертензивные препараты
 - 54% - иАПФ/БАР
 - ~7% - петлевые диуретики

Рандомизация: 1 : 1

Длительность исследования: декабрь 2013 г. – ноябрь 2017 г.

Время воздействия препарата (экспозиция)



* в Японии и Южной Корее; † только в Японии

Источник: [ACC.18 Presentation Slides | CVD-REAL 2](#)



Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина в реальной клинической практике¹

Распределение пациентов в зависимости от используемого иНГЛТ-2



Южная
Корея



Япония



Сингапур



Израиль



Канада



Австралия

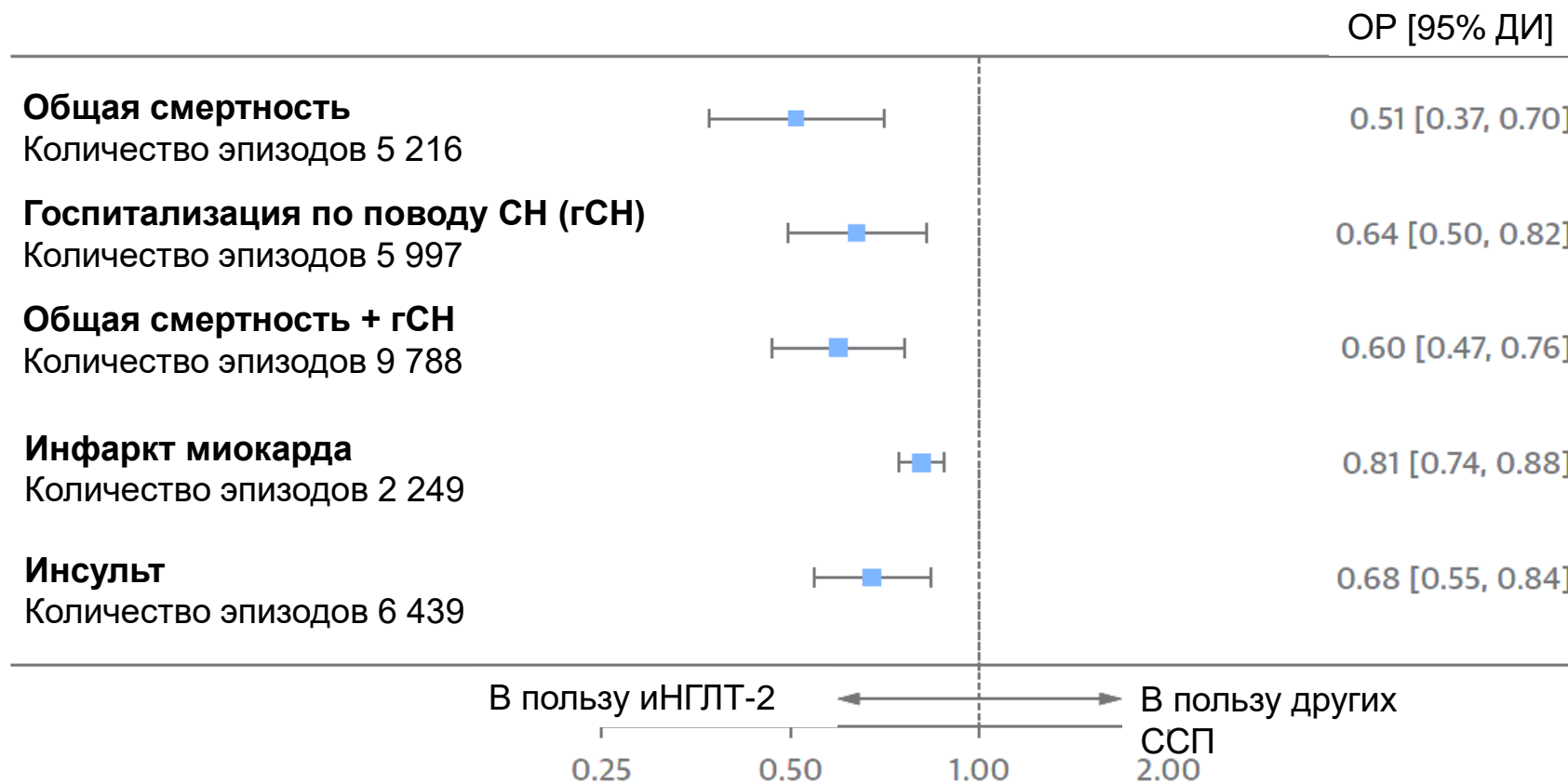
Всего

Количество пациентов на иНГЛТ-2	168 322	33 890	1 363	9 736	8 032	12 721	235 064
Дапаглифлозин	91,3%	26,1%	68,5%	50,9%	52,0%	80,8%	74,7%
Эмпаглифлозин	4,3%	13,6%	17,9%	49,1%	7,7%	-	9,0%
Канаглифлозин	-	10,6%	13,7%	-	40,2%	19,2%	4,4%
Ипраглифлозин	4,4%	29,8%	-	-	-	-	8,3%
Лузеоглифлозин	-	6,3%	-	-	-	-	1,1%
Тофоглифлозин	-	13,7%	-	-	-	-	2,5%

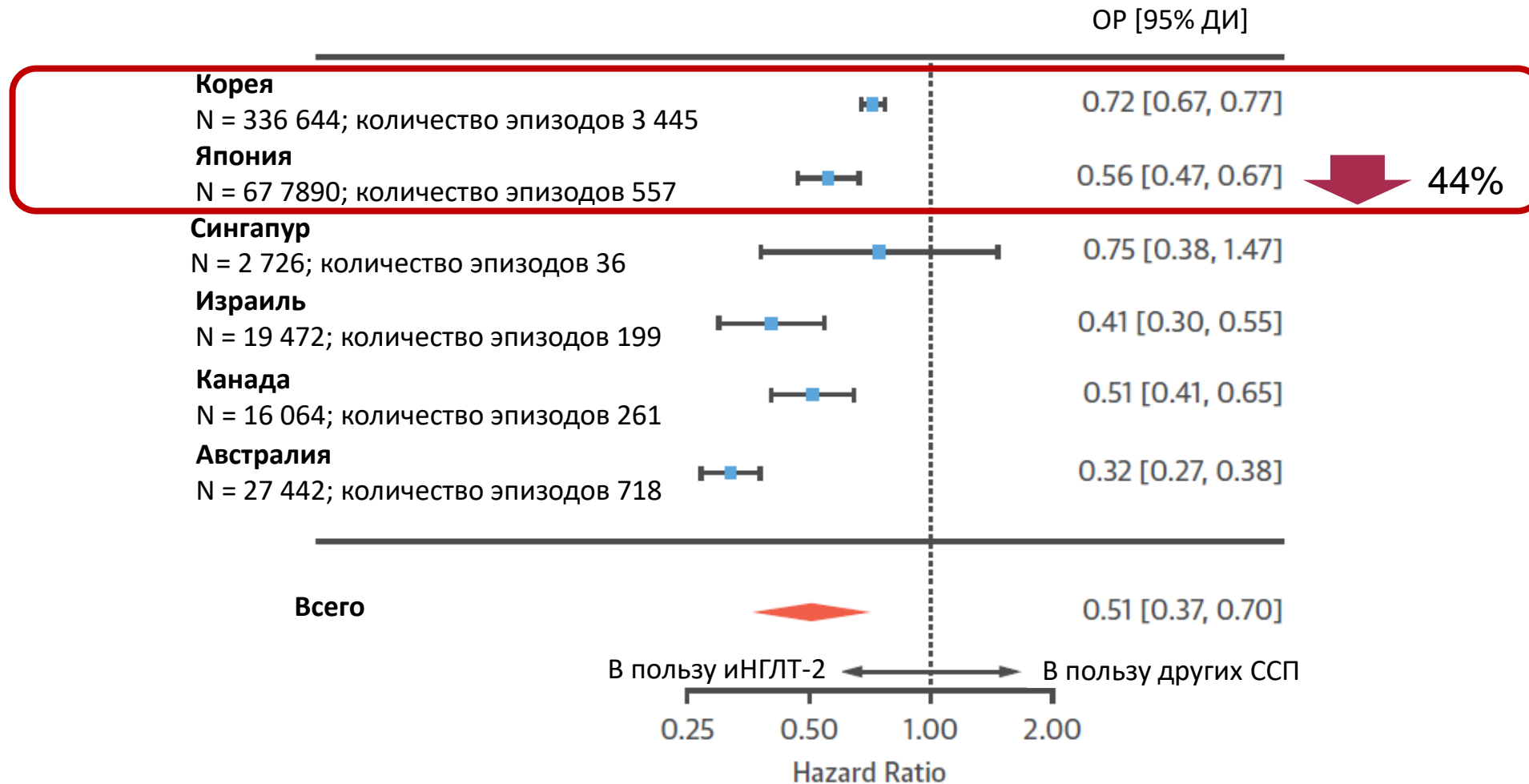


Снижение сердечно-сосудистого риска при использовании иНГЛТ-2¹

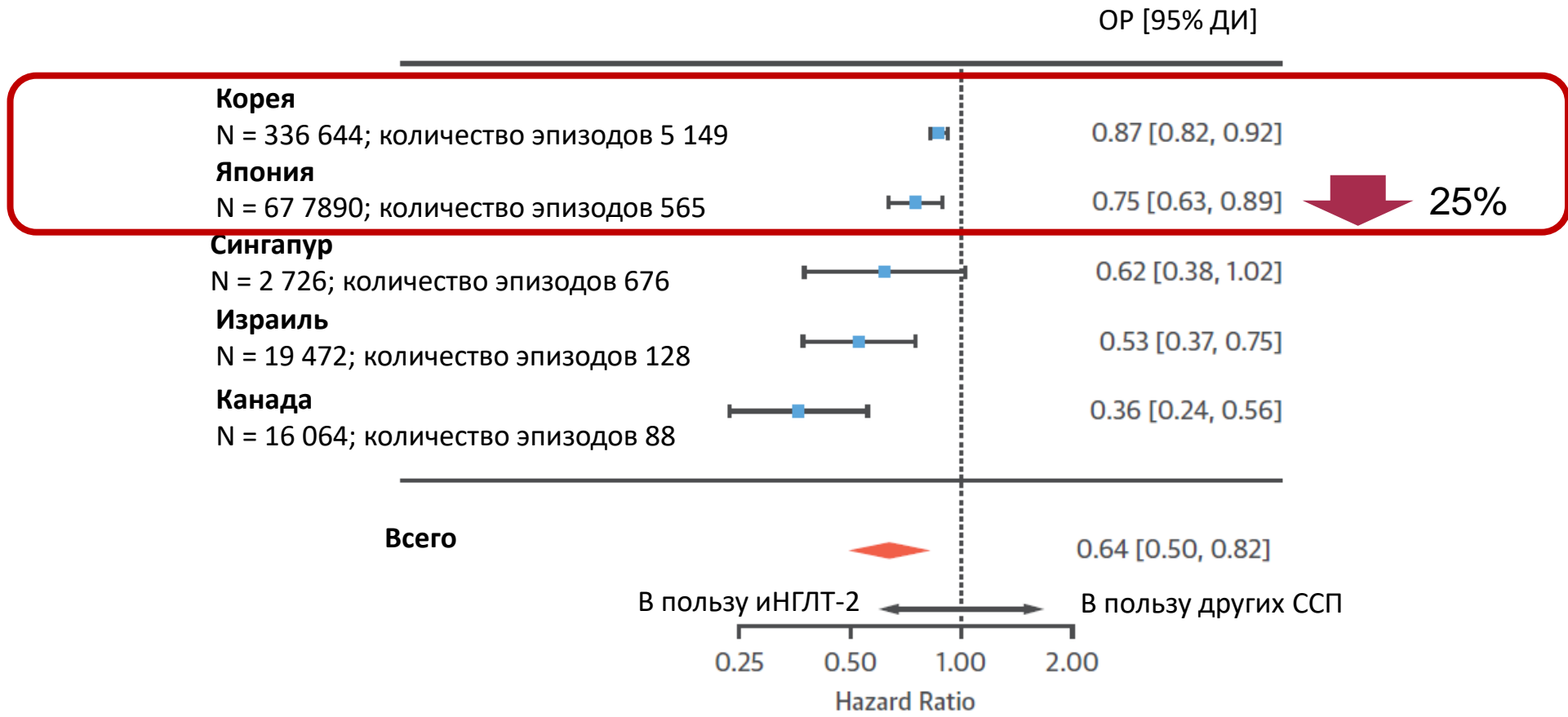
CVD-REAL 2



Снижение риска общей смерти (не зависимо от причины) при использовании ингибиторов НГЛТ-2



Снижение риска госпитализации по поводу СН при использовании ингибиторов НГЛТ-2



Основные клинические преимущества препарата Суглат® (ипраглифлозин) при лечении СД 2 типа



- Безопасно обеспечивает клинически значимое улучшение контроля гликемии как в монотерапии,¹ так и при добавлении к ранее проводимой терапии:²
 - Значимое снижение уровня HbA1c, ГПН
 - Без повышения риска гипогликемии
- Влияет на независимые факторы сердечно-сосудистого риска:¹
 - Способствует снижению массы тела и объема талии
 - Способствует снижению уровня систолического и диастолического АД
 - Улучшает профиль липидов крови (значимо снижает уровень ТГ, повышает уровень ЛПВП, не увеличивает ЛПНП)
- Хорошо переносится и имеет профиль безопасности, сравнимый с плацебо¹
- Может использоваться для лечения у пациентов с нормальной функцией почек, а также у пациентов с нарушениями функции почек при СКФ >30 мл/мин/1,73 м²³
- Пожилым возраст не является ограничением для применения⁴

1.Kashiwagi, Atsunori, et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetology International*. 2015; 6: 8–18.

2.Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K., et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17:304–308.

3.Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Diabetes with Renal Impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab* 2015;17: 152–160.

4.Maegawa H, et al. Safety and effectiveness of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese type 2 diabetes mellitus patients: 12 month interim results of the STELLA-LONG TERM study, *Current Medical Research and Opinion*. 2019, DOI:

10.1080/03007995.2019.1647503



Длительное влияние ипраглифлозина на функцию почек у пациентов с СД2¹

Скрининг пациентов с СД2

Проспективное многоцентровое исследование, 33 центра в Японии



N=407



Ипраглифлозин
50 мг один раз в сутки



104 недели

Критерии включения:

- СД2
- Старше 20 лет
- HbA1c ≥ 6.0
- Терапия СД 12+ недель (диета/физическая активность \pm ССП)

Стратификация по рСКФ:

- ≥ 90
- ≥ 60 и < 90
- ≥ 45 и < 60
- ≥ 30 и < 45

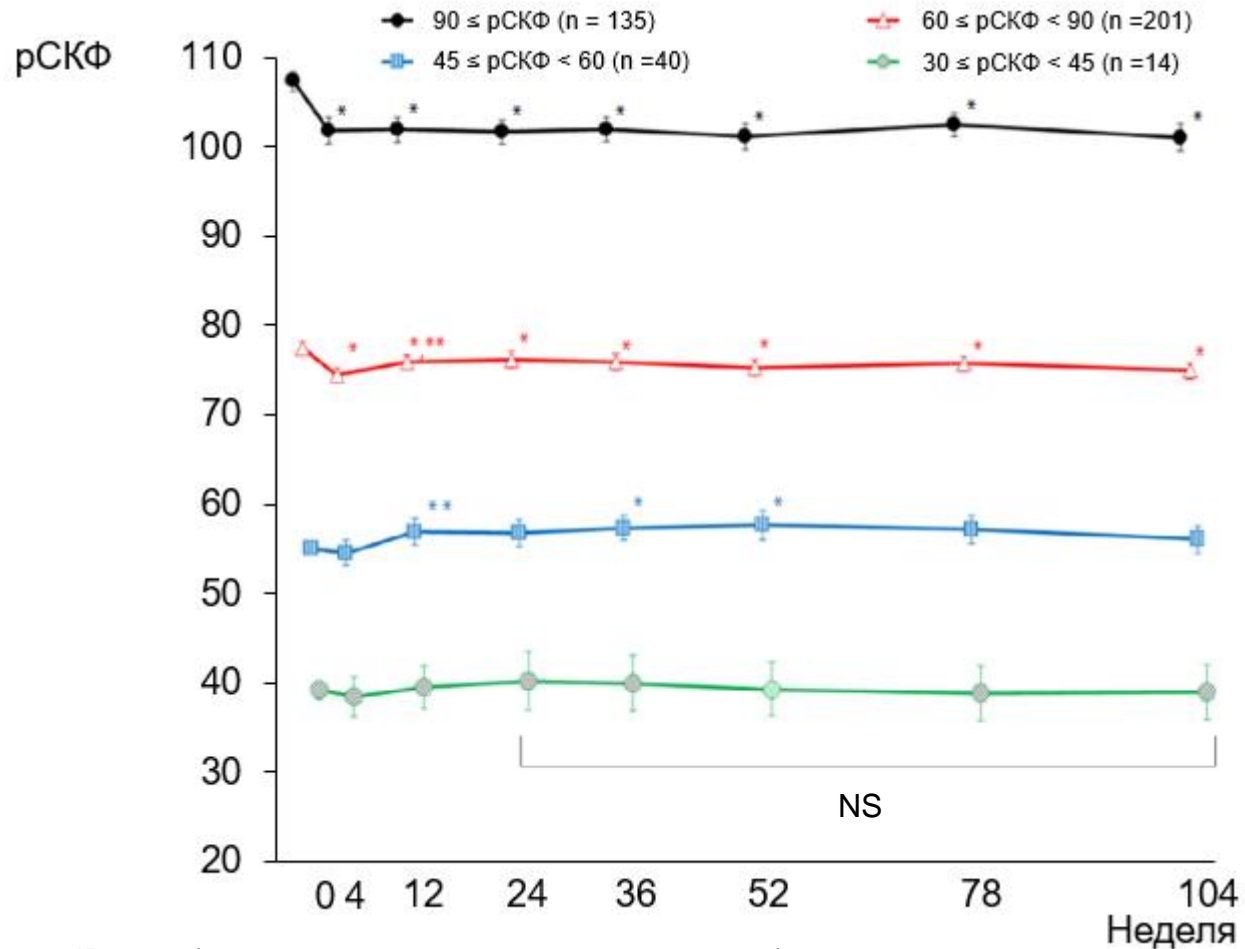
Оценка:

- рСКФ исходно, через 4, 12, 36, 52, 78 и 104 недели
- HbA1c
- САД, ДАД
- ИМТ
- Альбумин/креатинин-соотношение в разовой порции мочи (АКС)



Влияние ипраглифлозина на функцию почек при СД2¹

Проспективное многоцентровое исследование, 33 центра в Японии



❑ Суглат® снижает pСКФ и корректирует гиперфилтрацию у пациентов с высокой pСКФ (pСКФ ≥60)

❑ У пациентов с низким уровнем pСКФ (pСКФ от ≥30 до <60) Суглат® обладает способностью повышать pСКФ и оказывать ренопротекторное действие

*P < 0.05 (vs 0 неделя с использованием парного t-теста),

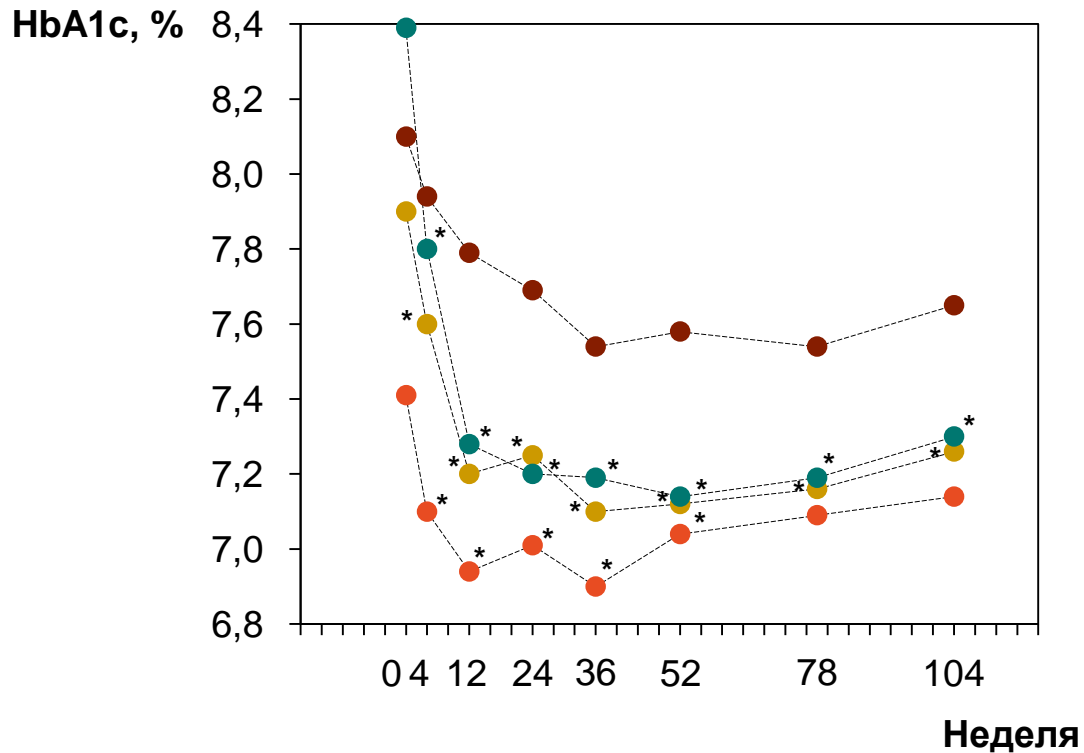
**P < 0.05 (vs 4 недели с использованием парного t-теста),

NS – не существенно (vs 12 недель с использованием парного t-теста)



Динамика HbA1c¹

Проспективное многоцентровое исследование, 33 центра в Японии



- 30-45 (n = 14)
- 45-60 (n = 40)
- 60-90 (n = 201)
- 90+ (n = 135)

- ❑ Выраженность снижения уровня HbA1c зависела от степени нарушения функции почек и исходного уровня HbA1c
- ❑ Наиболее значимое снижение HbA1c отмечалось у пациентов с pСКФ ≥ 60
- ❑ У пациентов с pСКФ < 60 (при исходном уровне HbA1c $7,40 \pm 0,95$) применение ипраглифлозина сопровождалось значимым, но не чрезмерным снижением уровня HbA1c

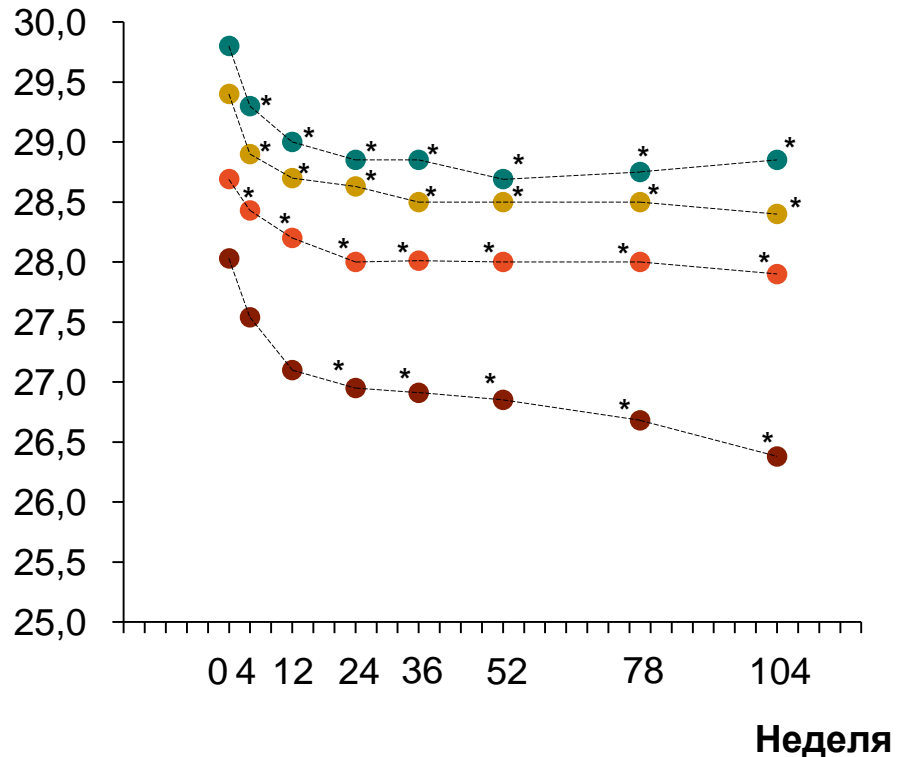
*P < 0.05 (vs 0 неделя с использованием парного t-теста)



Динамика индекса массы тела¹

Проспективное многоцентровое исследование, 33 центра в Японии

ИМТ, кг/м²



- 30-45 (n = 14)
- 45-60 (n = 40)
- 60-90 (n = 201)
- 90+ (n = 135)

Суглат[®] оказывал положительное влияние на динамику ИМТ:

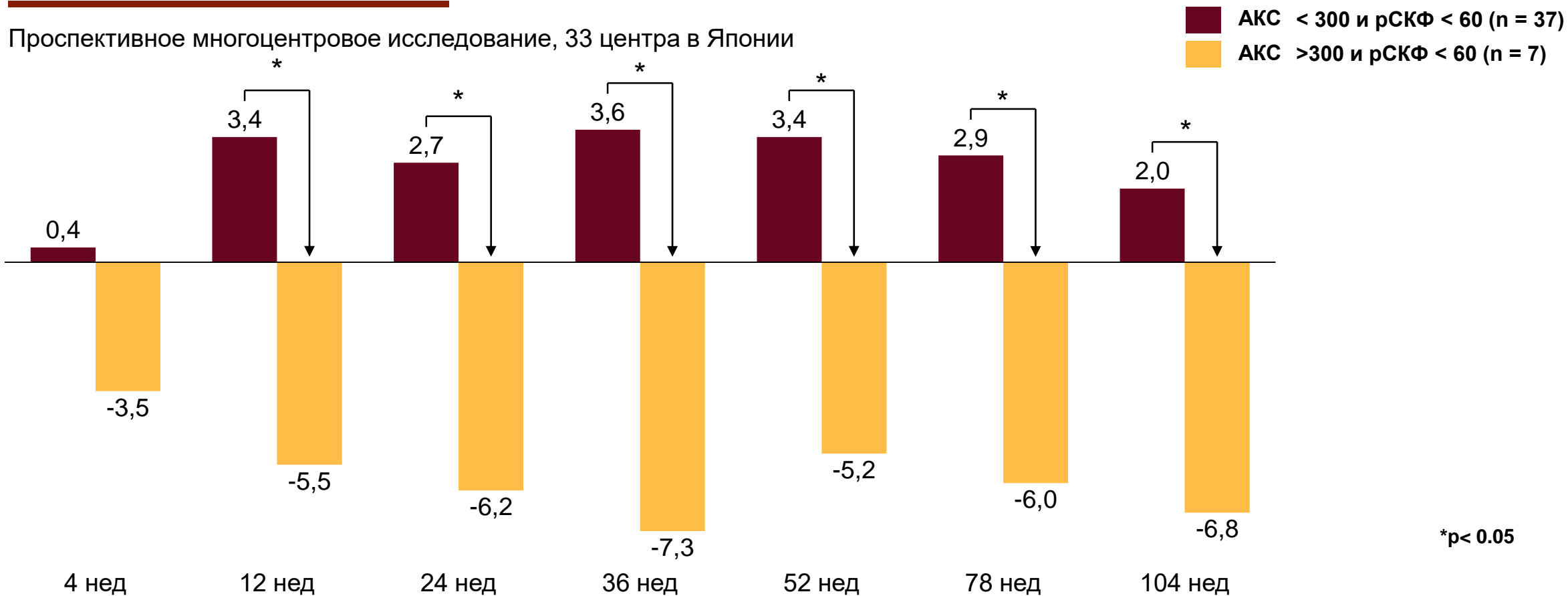
□ во всех подгруппах наблюдалось уменьшение ИМТ, особенно выраженное в начале терапии

*P < 0.05 (vs 0 неделя с использованием парного t-теста)



Влияние ипраглифлозина на функцию почек (по рСКФ) в зависимости от исходных рСКФ и альбуминурии¹

Проспективное многоцентровое исследование, 33 центра в Японии



У пациентов с ХБП без протеинурии более низкий риск прогрессирования ХБП чем у пациентов с протеинурией



Влияние ипраглифлозина на работу почек при СД2¹



Суглат[®] снижает рСКФ и корректирует гиперфльтрацию у пациентов с высокой рСКФ (≥ 60 мл/мин/1.73 м²). При этом значимое снижение рСКФ отмечается только в начале терапии (первые 4 недели) с последующей стабилизацией в течение всего периода наблюдения.

У пациентов с рСКФ от ≥ 30 до < 60 мл/мин/1.73 м² Суглат[®] способен повышать рСКФ и оказывать ренопротекторный эффект.

Суглат[®] способствует значимому уменьшению альбуминурии у пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1.73 м².

Суглат[®] можно безопасно применять в течение длительного времени для лечения СД 2 типа у пациентов с болезнью почек.



LANTERN

- ❑ **Терапия ипраглифлозином у пациентов с СД2 и легкой степенью почечной недостаточности (ПН) значительно улучшала контроль гликемии (**-0,35%**) и приводила к уменьшению массы тела (**-1,61кг**)**
- ❑ **Терапия ипраглифлозином у пациентов с почечной недостаточностью (и легкой, и умеренной) не сопровождалась клинически значимыми проблемами с безопасностью.**
- ❑ **Ипраглифлозин может являться приемлемым вариантом лечения улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2 и нормальной функцией почек или легкой ПН**



Частота нежелательных явлений на фоне терапии препаратом Суглат[®], %¹

3-летнее постмаркетинговое наблюдение за пациентами в реальной клинической практике



Клинический случай.

- Пациентка К. 63 года.
- Длительность заболевания 8 лет.
- Вес 86,4 кг, рост 164 см.
- АД 154/82 мм рт ст
- HbA1c- 8,3%.
- ОХ – 6,4 ммоль/л, ТГ – 2,6 ммоль/л ,
- Креатинин – 118 ммоль/л, СКФ- 42 мл /мин,
- Диагноз СД 2 тип, инсулинпотребный вариант, осложнённый нефропатией, ХБП С3бА1, ДР2, дистальной сенсомоторной полиневропатией, ХИМ, ХОЗАНК, ХИБС: стенокардия напряжения II КФК , ГБ II, риск 4, ХСН II(NYHA)
Целевой гликированный гемоглобин менее 7,5%.

Сахароснижающая терапия: новорапид 24 ед в сутки + левемир 24 ед в сутки (метформин не переносит).

А также Лозартан 50 мг в сутки+ Диувер 5 мг через день + Липримар 20 мг в сутки

Добавили Суглат 50 мг 1 раз в сутки

Динамика клинико-лабораторных показателей больной К.

Показатели	АД, мм.рт.ст	Вес, кг	СКФ, мл в мин	Доза новорапида	Доза Левемира	ГПН, ммоль/л	ППГ, ммоль/л
До лечения	154/82	86,4	42	24	24	8,5	10,9
Через 10 дней	138/78	84,1	45	16	18	6,8	8,1

Благодарю за внимание!