

Межрегиональная научно-практическая конференция
«Современные вопросы эндокринологии»

Возможности профилактики сердечной недостаточности и хронической болезни почек у больных СД 2-го типа

Варварина Г.Н.

*д.м.н., профессор каф. пропедевтики внутренних болезней
Приволжского исследовательского медицинского университета.*

21 февраля 2019, г. Нижний Новгород

Наши задачи лечения СД 2 типа хорошо известны: контроль HbA_{1c}, предотвращение микро- и макро-сосудистых осложнений



Пациент с СД 2 типа угрожаем по риску:

Поражение микрососудистого русла (почки, глаза)

У >50% пациентов

развиваются поражение микрососудистого русла в течение 10 лет¹

Инфаркт миокарда

У 54% пациентов

увеличивается риск ИМ²

Инсульт

У 72% пациентов

увеличивается риск инсульта²

Сердечная недостаточность

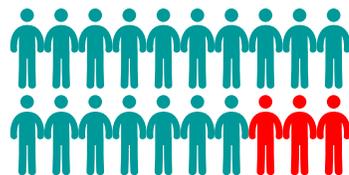
У 33% пациентов

Увеличивается риск госпитализаций по-поводу сердечной недостаточности³

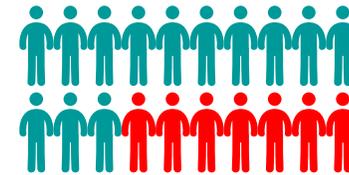
Более половины пациентов имеют факторы сс-риска:



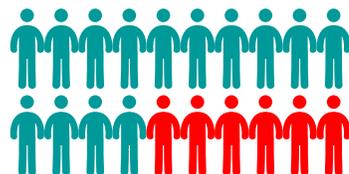
85%
избыточный вес⁴



65%
повышение
холестерина
крови⁵

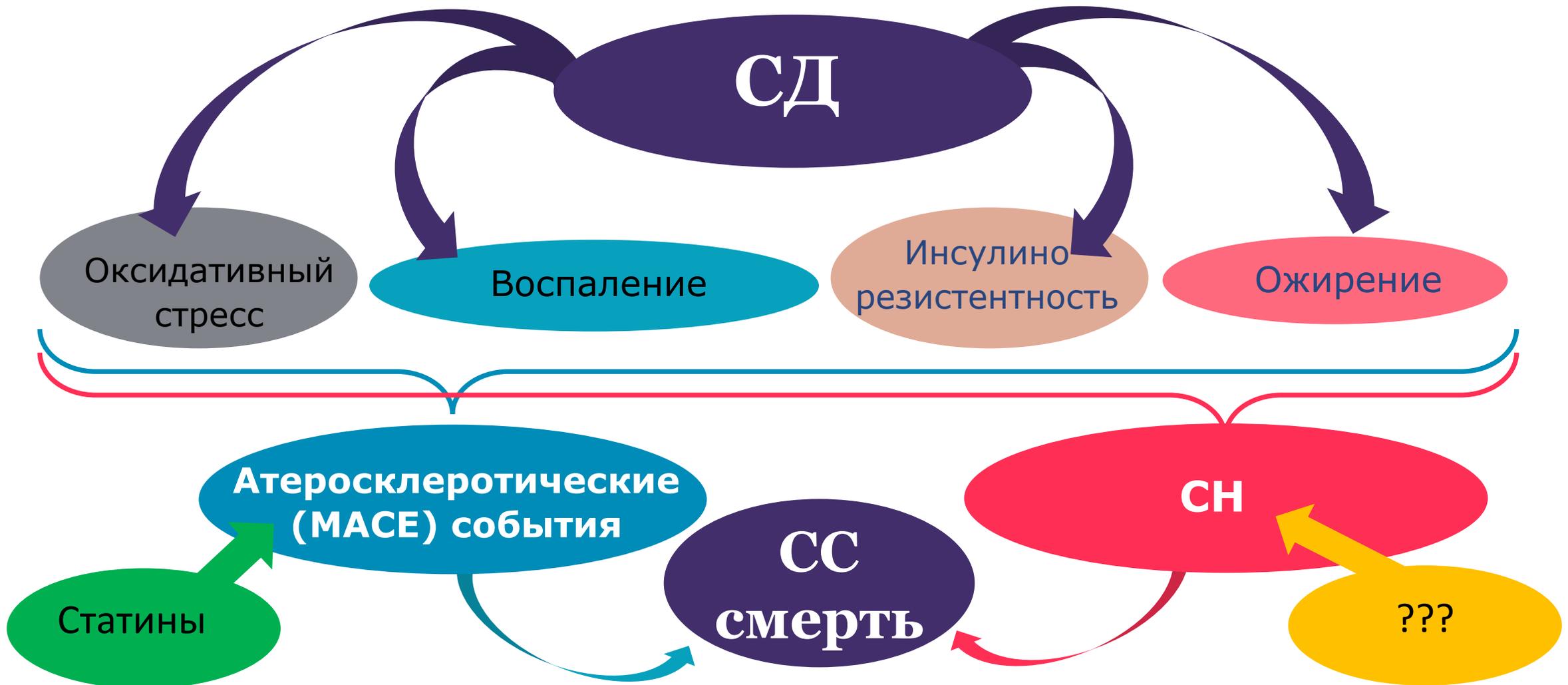


71%
повышенное АД⁵



Пациенты с диабетом типа 2 имеют почти в 2 раза больший риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем пациенты без диабета⁶

Патофизиология ССЗ при СД 2 типа



СС, сердечно-сосудистые; ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; MACE, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Научно доказано, что снижение микрососудистых осложнений мы достигаем через снижение HbA1c



СД 2т

Поражение
микрососудистого
русла
(почки, глаза)

Инфаркт
миокарда

Инсульт

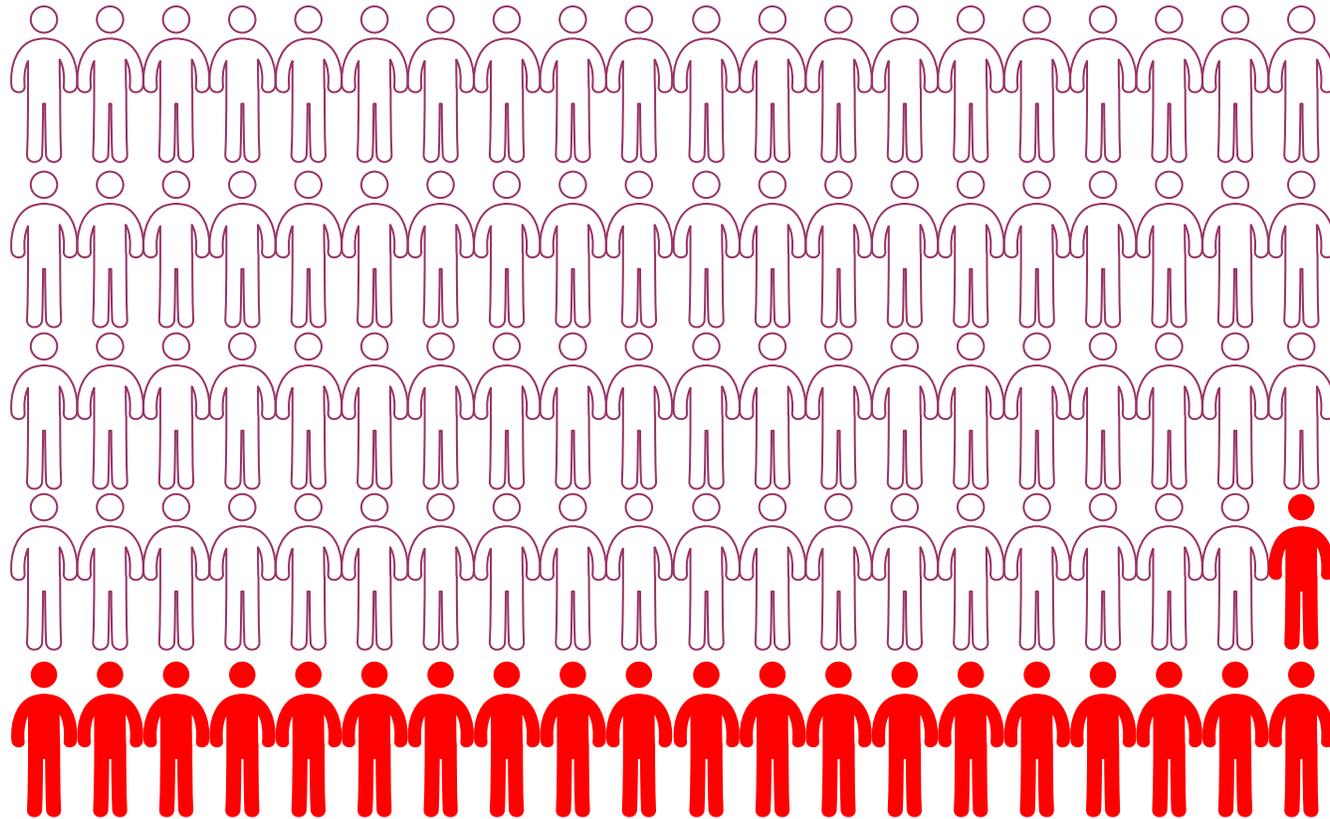
Сердечная
недостаточность

контроль HbA_{1c}

Как мы воздействуем на макрососудистые осложнения включая сердечную недостаточность?

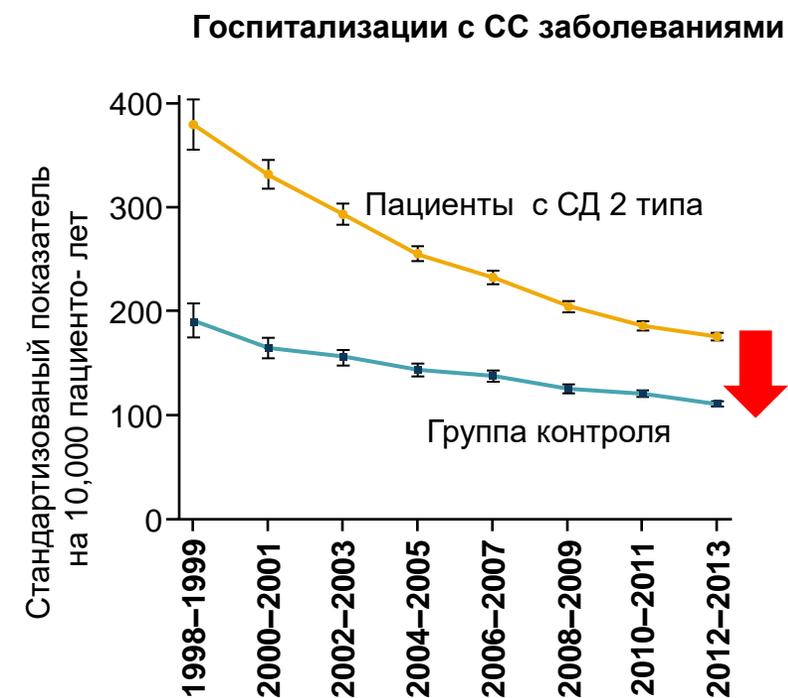
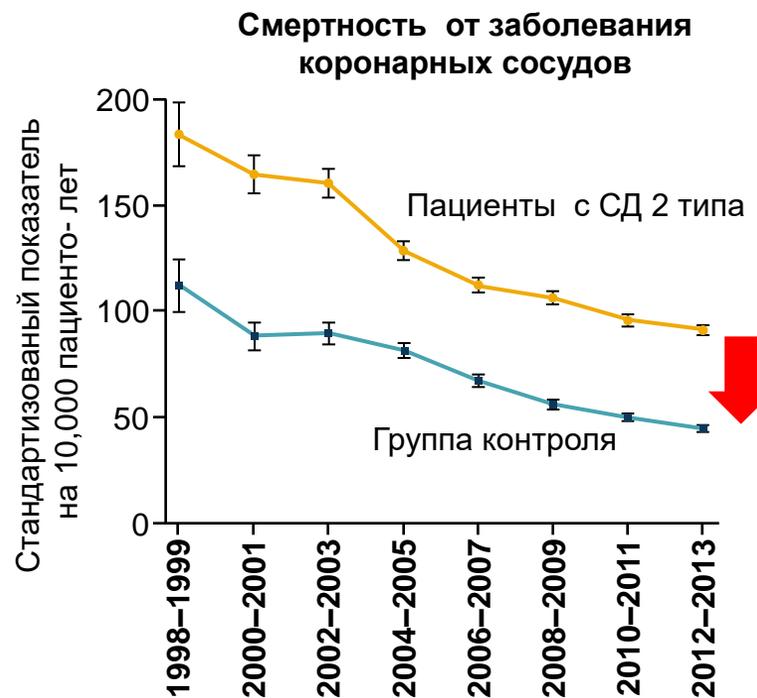
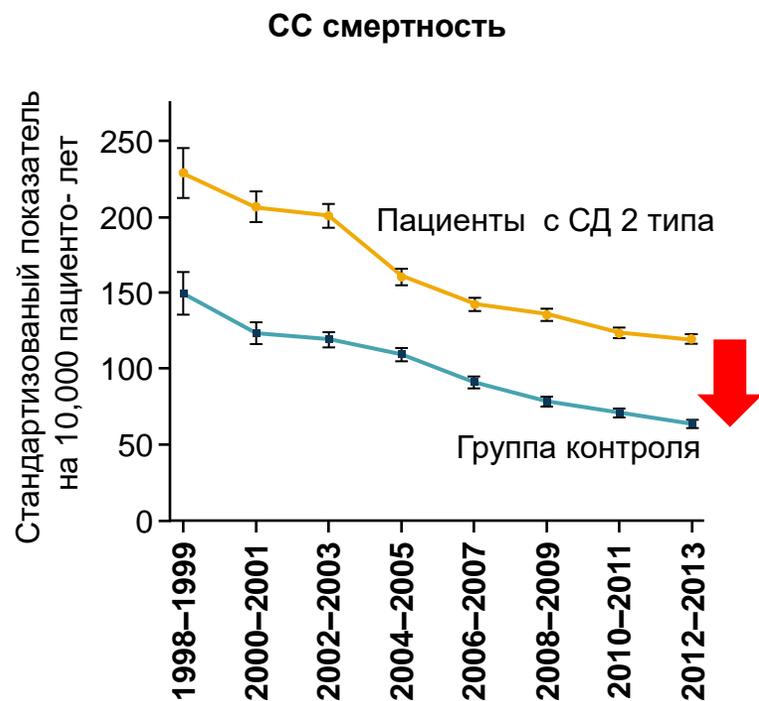


ТОЛЬКО 21% пациентов с СД2 имеют ССЗ



!
**у остальных
пока –
РИСКИ**

Смертность и госпитализация от сердечно-сосудистых заболеваний снизились в последние годы, но у пациентов с СД2 типа бремя этих заболеваний остается актуальным

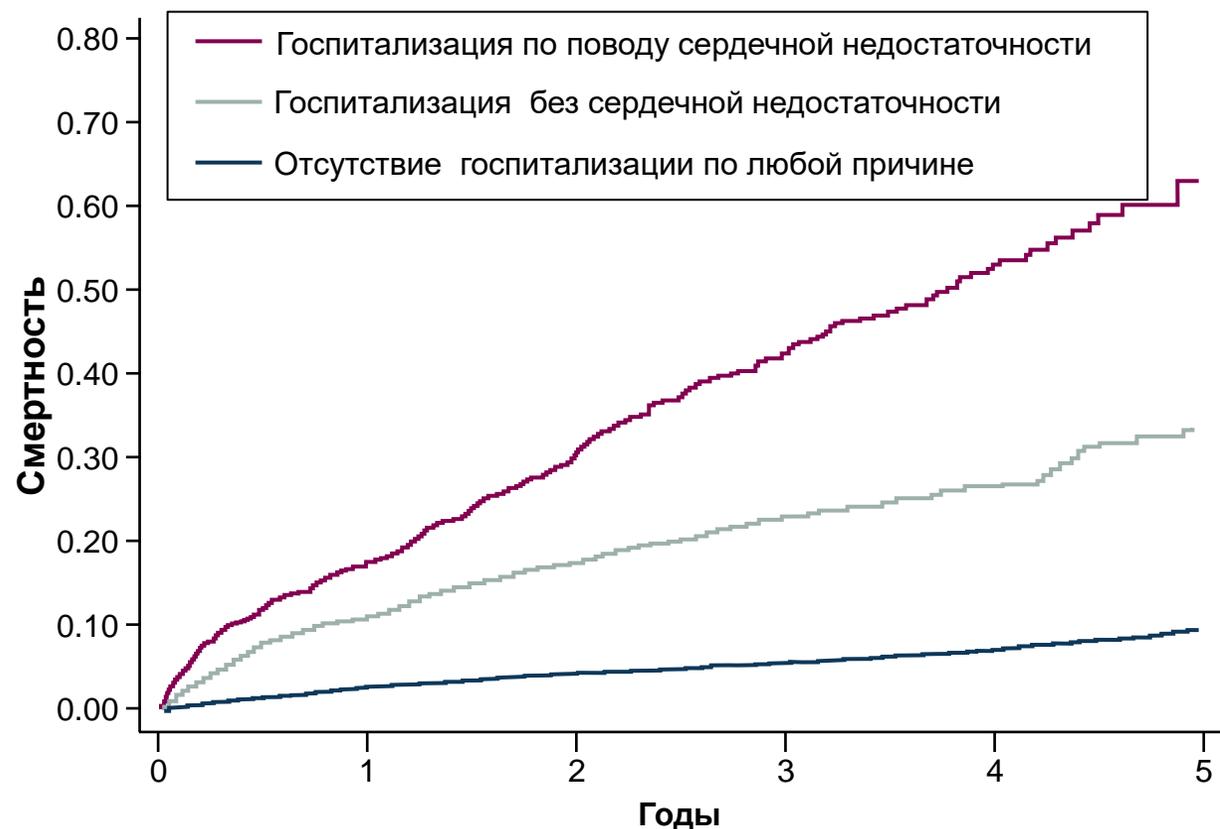


Данные Шведского национально регистра
(анализ на 457,473 пациентах с СД2 типа и группой контроля)

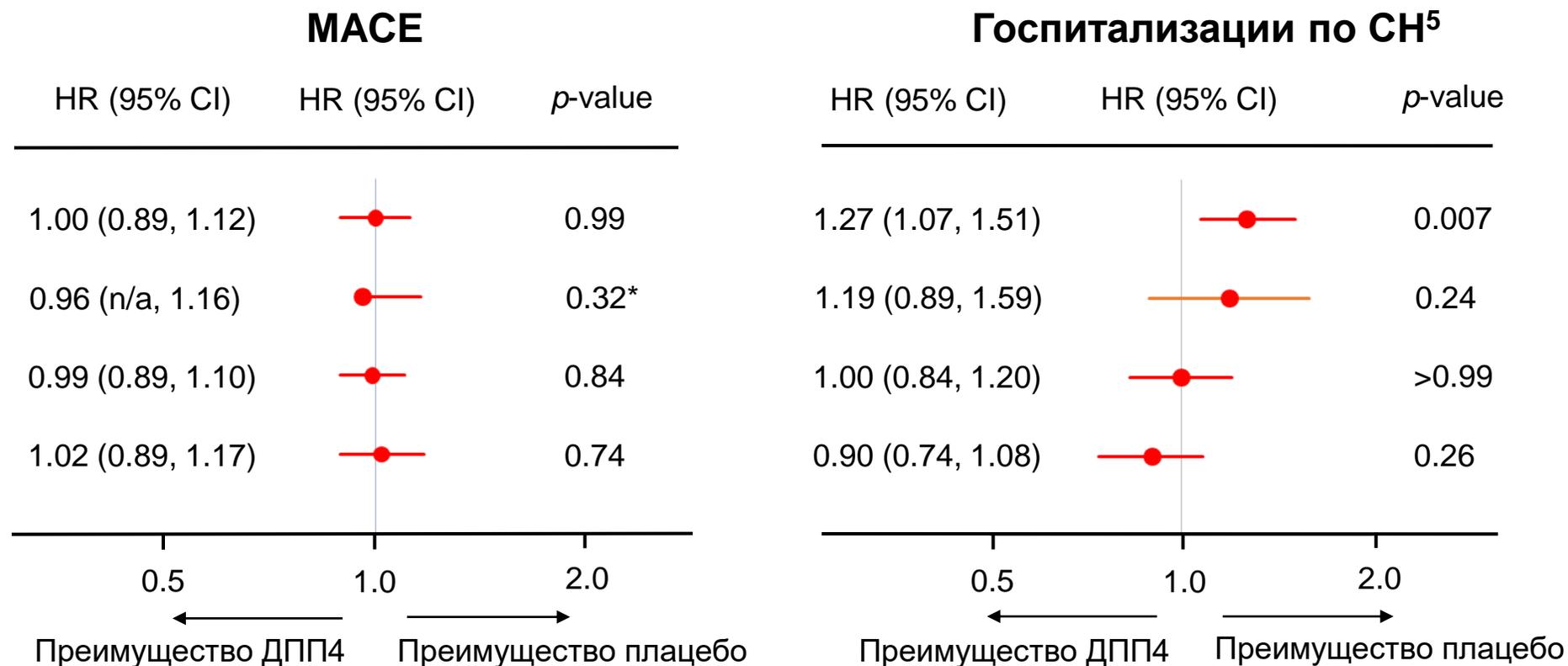
Количество госпитализаций по-поводу сердечной недостаточности влияют на неблагоприятный прогноз

- Госпитализации по поводу сердечной недостаточности представляют собой маркер значительного неблагоприятного последующего прогноза.¹
- Таким образом, профилактика госпитализации по поводу сердечной недостаточности, представляет собой важную терапевтическую цель..

Смертность после выписки из больницы



Несмотря на широкое применение, иДПП4 не показали снижения сердечно-сосудистых событий (MACE или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности) у пациентов с СД 2 типа



*one-sided p-value

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; hHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse CV events; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes

1. Scirica B, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–1326. 2. White W, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–1335. 3. Zannad P, et al. *Lancet* 2015; 385:2067-2076. 4. Green JB, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:232–242. 5. McGuire D, et al. *JAMA Cardiol* 2016; 1:126-135. 6. Presented at the 54th EASD Annual Scientific Meeting 4th Oct 2018, Berlin, Germany.

Что показало исследование DECLARE в широкой популяции пациентов с СД 2 типа?



СД 2Т

Поражение
микроциркуляторного
русла
(почки, глаза)

Инфаркт
миокарда

Инсульт

Сердечная
недостаточность

?

DECLARE: широкая популяция СС риска и 2 первичные конечные точки при СД 2 типа



- **DECLARE** дает всестороннюю оценку воздействия дапаглифлозина на клинически важные СС события у пациентов с СД2

Пациенты СД 2 типа, HbA1c 6,6-12%, СКФ \geq 60 мл/мин

А также

Установленными СС заболеваниями (когорта вторичной профилактики)

Ишемическая болезнь сердца

Инсульт

Заболевания периферических артерий

Или

Множественными факторами риска ССЗ (когорта первичной профилактики)

Мужчины \geq 55 лет, женщины \geq 60 лет минимум с одним из нижеперечисленных:

Артериальная гипертензия

Дислипидемия

Курение на момент участия в исследовании

В DECLARE - 60% ПАЦИЕНТОВ С СД 2 И ФАКТОРАМИ СС РИСКА.

В ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СД2 БОЛЬШИНСТВО НЕ ИМЕЮТ ССЗ¹

EMPA-REG OUTCOME²

>99% уст ССЗ
N=~6,950

Длительность исследования 2,4 года

CANVAS³

~65.6% уст ССЗ
N=6,656

~34.4% МФР
N=3,486

Длительность исследования 3,1 года

DECLARE^{4,5}

~40.6% уст ССЗ
N=6,974

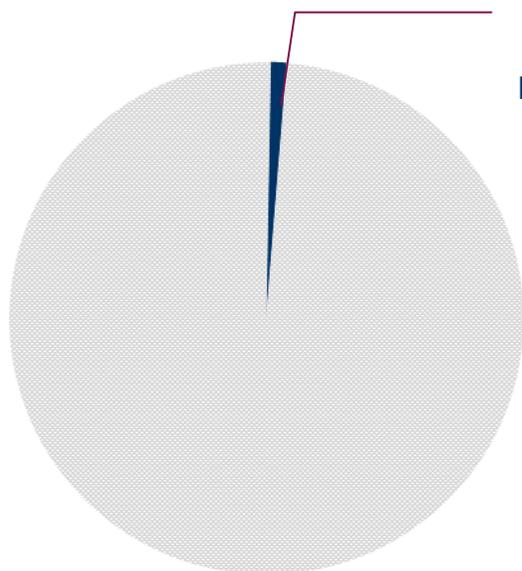
~59.4% МФР
N=10,186

Длительность исследования 4,2 года

DECLARE включает наиболее широкую популяцию пациентов с СД 2 типа и СС риском среди исследований исходов iSGLT2

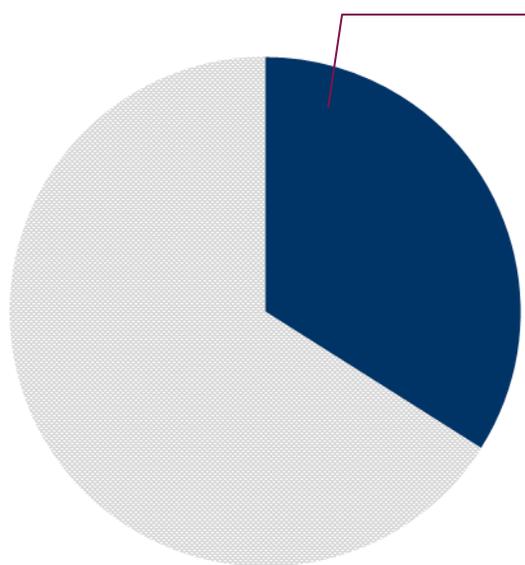
Пропорция пациентов с диагностированными СС заболеваниями и без них варьирует в трех исследованиях СС исходов iSGLT2

EMPA-REG OUTCOME
(N=7,020)



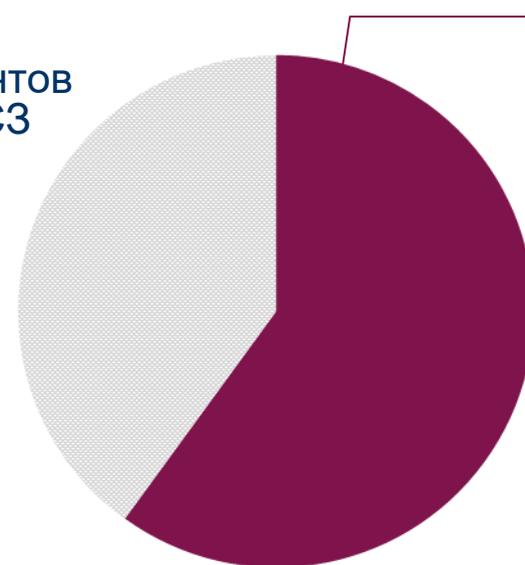
1%
пациентов
без ССЗ

CANVAS
(N=10,142)



34%
пациентов
без ССЗ

DECLARE
(N=17,160)



~60%
пациентов
без ССЗ

СД, сахарный диабет; СС, сердечно-сосудистый; ССЗ, диагностированные сердечно-сосудистые заболевания.

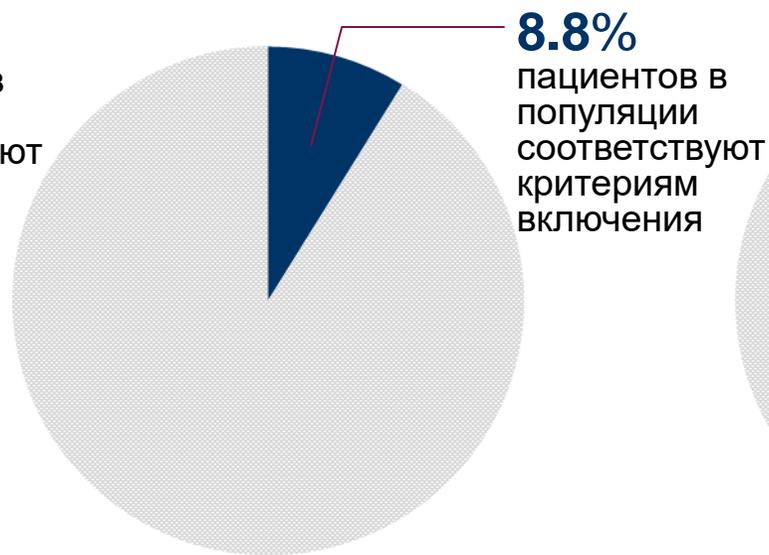
DECLARE – рандомизированное исследование СС исходов иSGLT2, наиболее приближенное к реалиям клинической практики

Применимость критериев включения/исключения 3 исследований СС исходов на иSGLT2 к общей популяции оценивались по базам данных National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) за 2009–2010 и 2011–2012 гг.

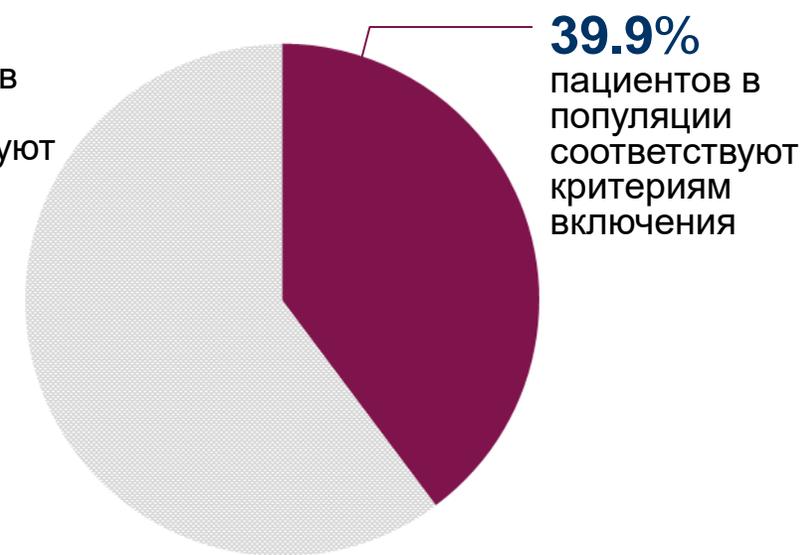
EMPA-REG OUTCOME



CANVAS

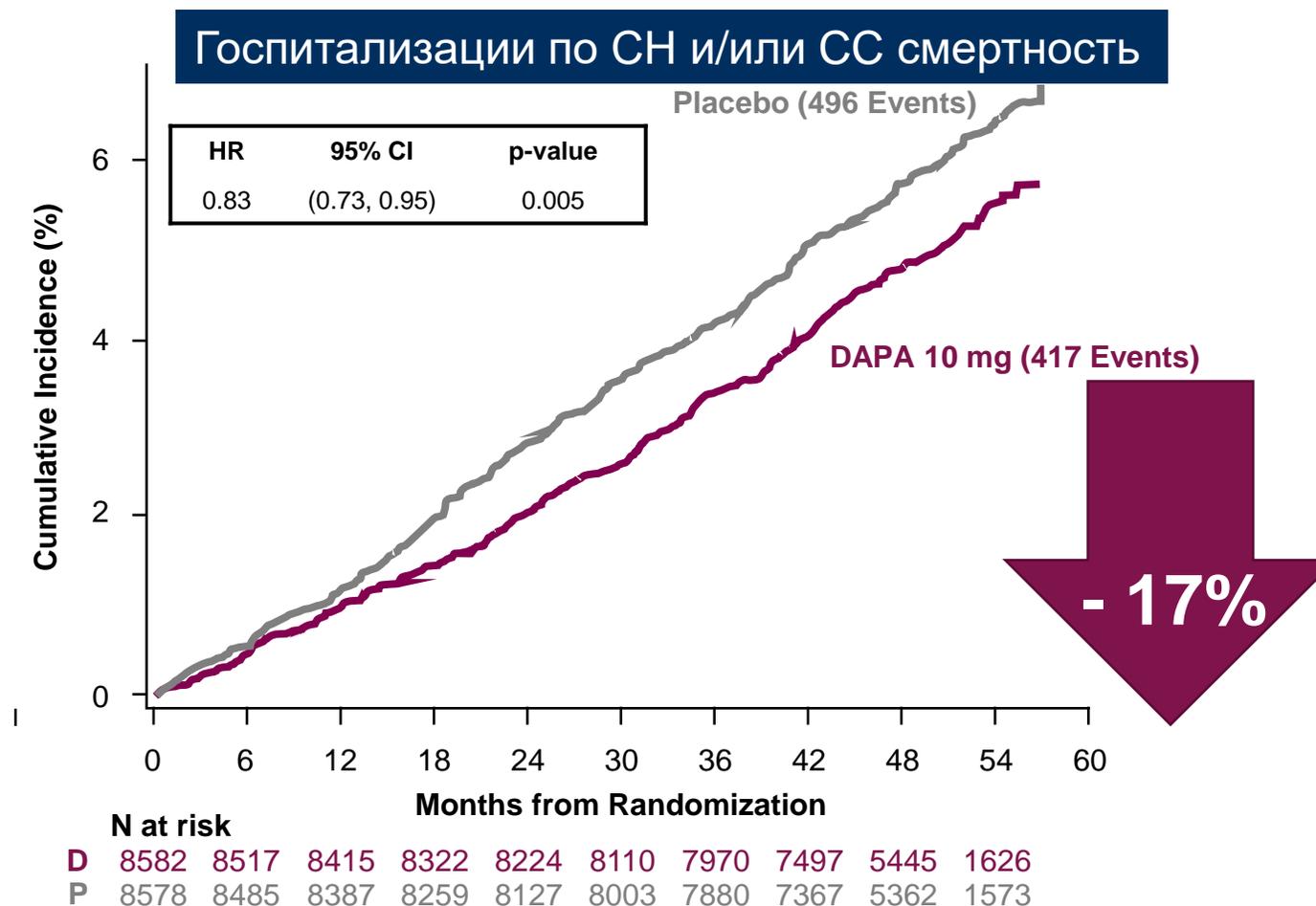


DECLARE



Как наиболее всеобъемлющее исследование, DECLARE продемонстрировало возможность снижения СС риска в широкой популяции с СД 2 типа с различной выраженностью СС риска

Пациенты, принимавшие ДАПА имели меньшее количество событий МАСЕ и значимое снижение гСН/СС смерти по сравнению с плацебо

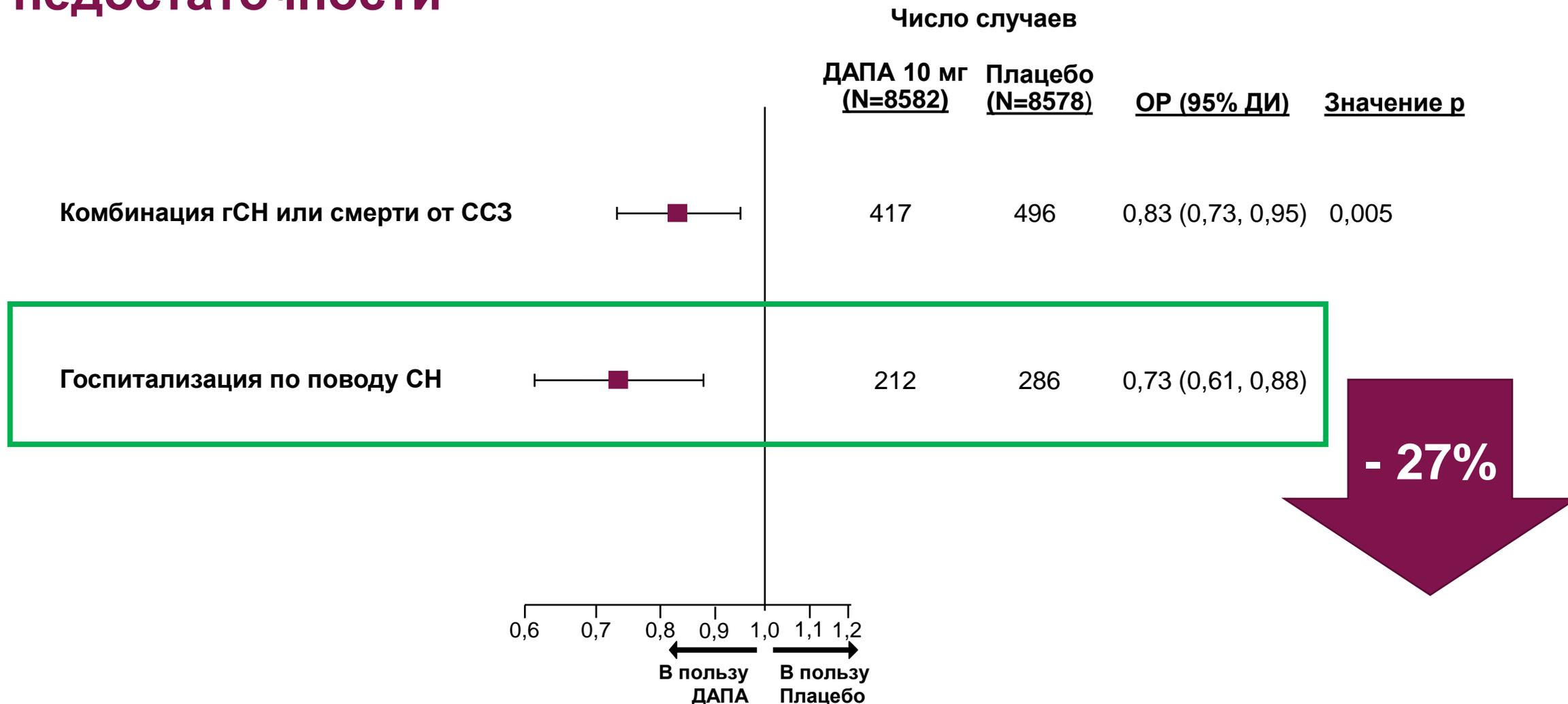


N at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. 2-sided p-value is displayed; HR, CI, and p-value are from cox proportional hazard model.

CV, cardiovascular; Dapa, dapagliflozin; hHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiac event

Wiviott SD et al. Online ahead of print. N Engl J Med. 2018

DECLARE продемонстрировал на широкой популяции пациентов с СД 2т. снижение госпитализаций по сердечной недостаточности

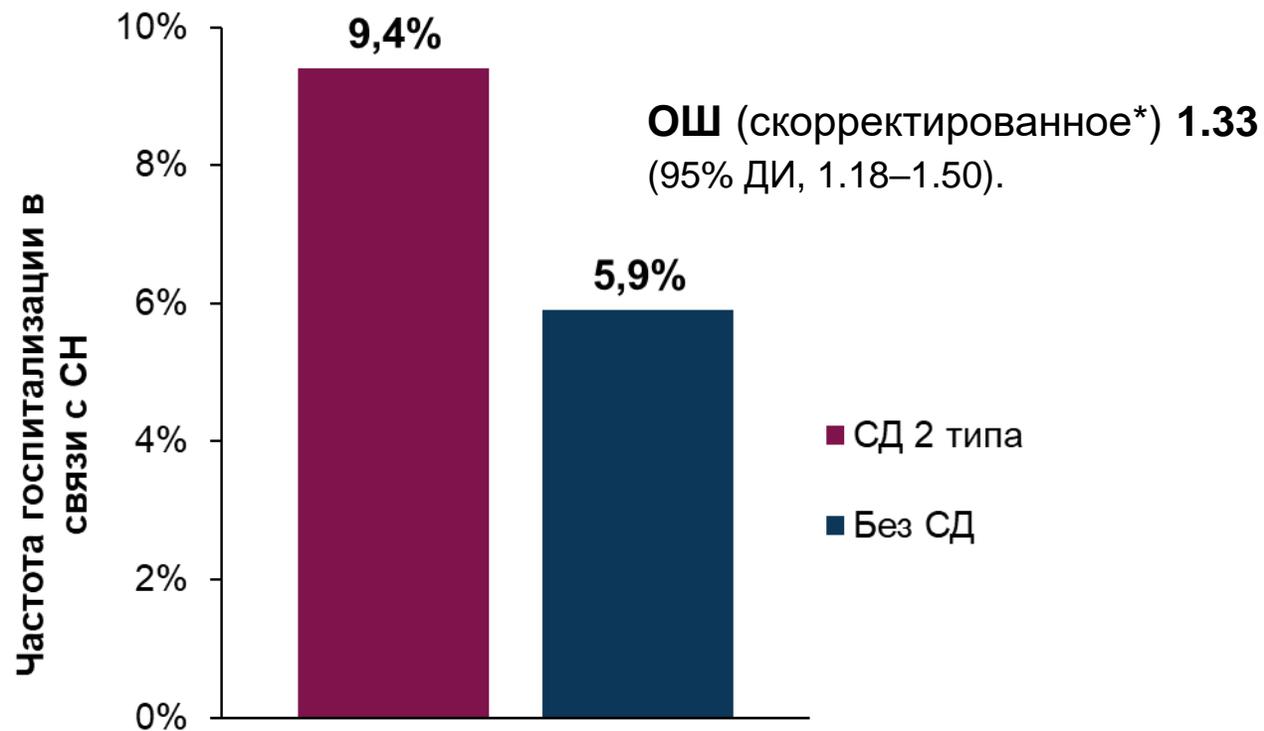


Представлено двустороннее р-значение для наступления первичной составной конечной точки эффективности (смерти от ССЗ или гСН).

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания; ДАПА - дапаглифлозин; СН - сердечная недостаточность; гСН - госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med.* 2018.

СД 2 типа является сильным независимым фактором риска сердечной недостаточности



СД 2 типа ассоциирован с увеличением риска госпитализации по причине СН на 33%

* Коррекция по полу, возрасту, географическому региону, факторам СС риска, наличию ишемических событий, болезней почек, подтвержденных СС заболеваний, застойной СН, фибрилляции предсердий; применяемой медикаментозной терапии (статины, аспирин, антигипертензивные и гипогликемические препараты).

Дисфункция левого желудочка – раннее осложнение СД 2 типа

У 68% пациентов через 5 лет после диагностики СД 2 типа выявляются признаки дисфункции ЛЖ



Исходно у пациентов не выявлялось ишемии по результатам стресс-теста

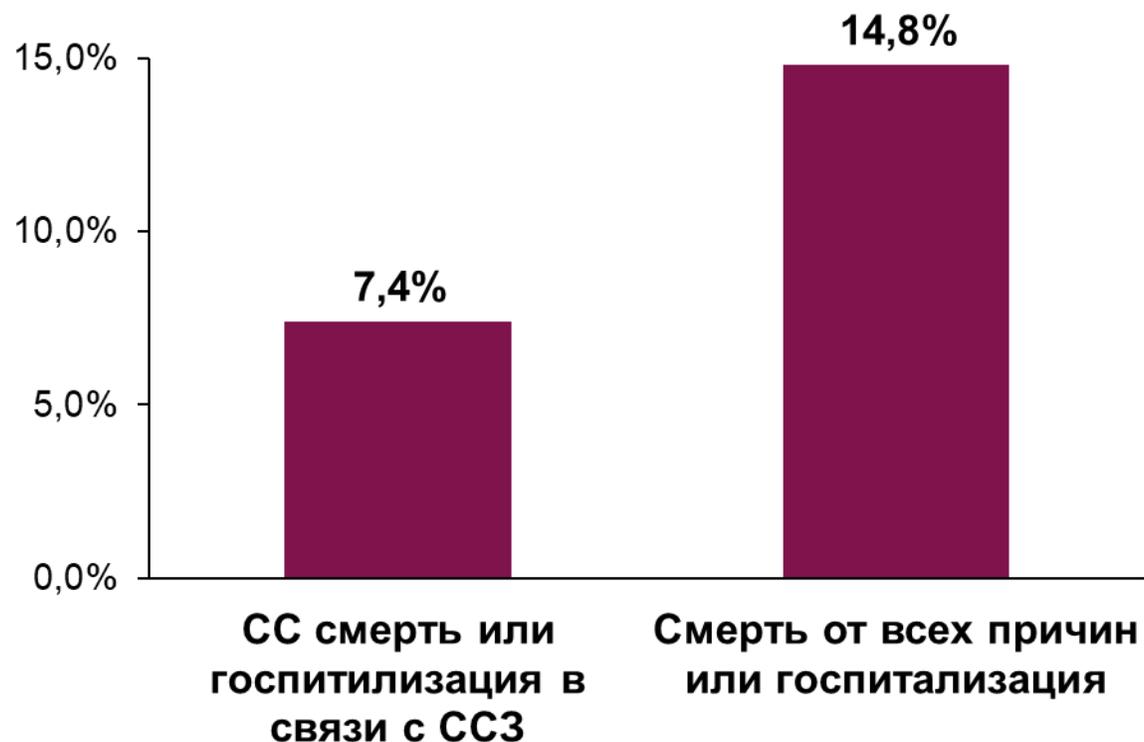
Выделяют 2 типа кардиомиопатии, связанной с диабетом:

СН с сохранной ФВ (более ранняя)	СН со сниженной ФВ
<ul style="list-style-type: none">Гипертрофия кардиомиоцитовФиброз кардиомиоцитовПовышенная жёсткость кардиомиоцитов	<ul style="list-style-type: none">Апоптоз кардиомиоцитовНекроз кардиомиоцитовСнижение сокращения кардиомиоцитов

Предположительно, диастолическая дисфункция является наиболее ранним повреждением сердца при диабете

Асимптоматическая дисфункция ЛЖ быстро прогрессирует, вплоть до СС события

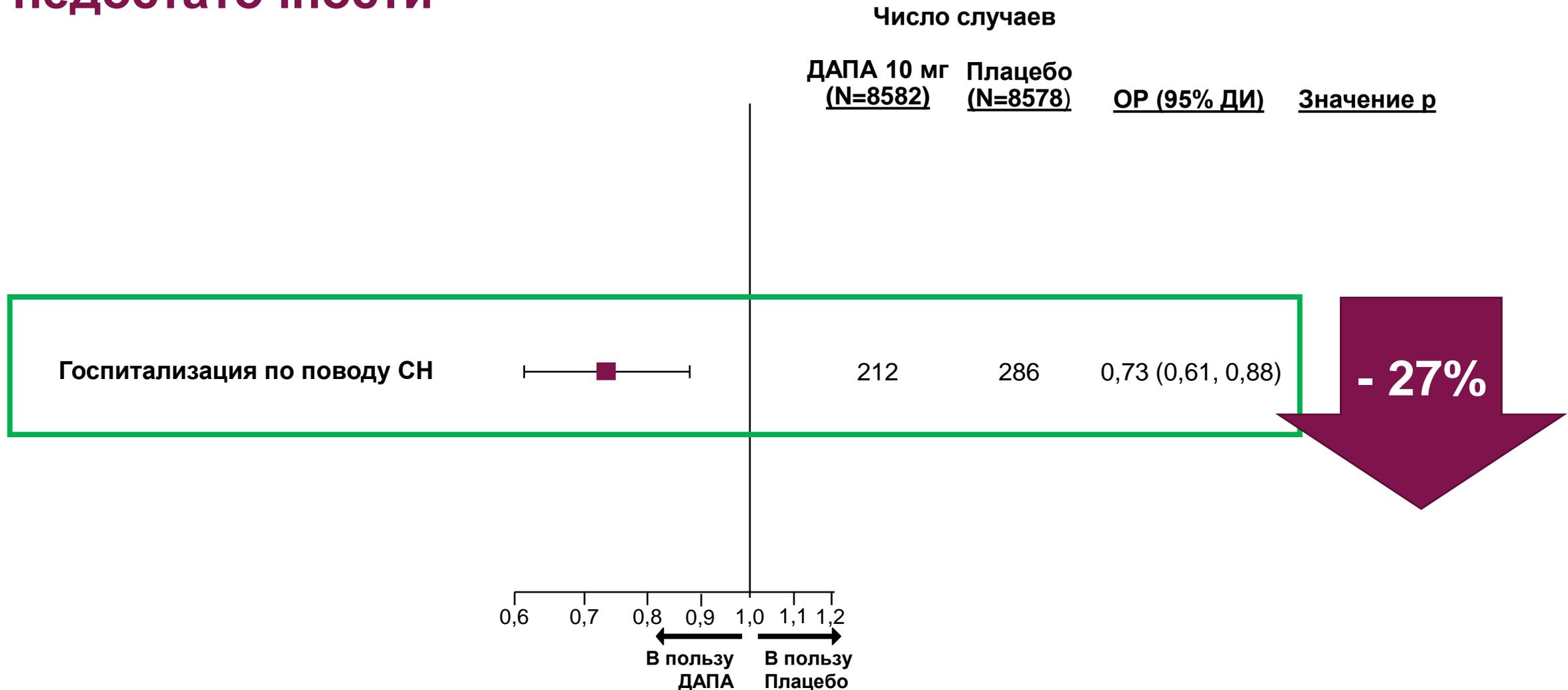
Частота СС событий на 2-м году после выявления дисфункции ЛЖ



- В исследовании DYDA проведена оценка частоты СС событий у пациентов с СД 2 типа с дисфункцией ЛЖ без признаков коронарного поражения по данным ЭхоКГ на протяжении 2 лет
- Частота комбинированной конечной точки (смерть от всех причин и госпитализации) в течение 2 лет составила 14.8%

СД, сахарный диабет; СС, сердечно-сосудистый; ССЗ, сердечно-сосудистое заболевание; ЛЖ, левый желудочек; ЭхоКГ, эхокардиография

DECLARE продемонстрировал на широкой популяции пациентов с СД 2т. снижение госпитализаций по сердечной недостаточности



Представлено двустороннее р-значение для наступления первичной составной конечной точки эффективности (смерти от ССЗ или гСН).

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания; ДАПА - дапаглифлозин; СН - сердечная недостаточность; гСН - госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med.* 2018.

Может ли дапаглифлозин сделать что-нибудь еще для микрососудистых заболеваний, кроме контроля HbA1c?



СД 2т

Поражение
микросудистого
русла
(почки, глаза)

Инфаркт
миокарда

Инсульт

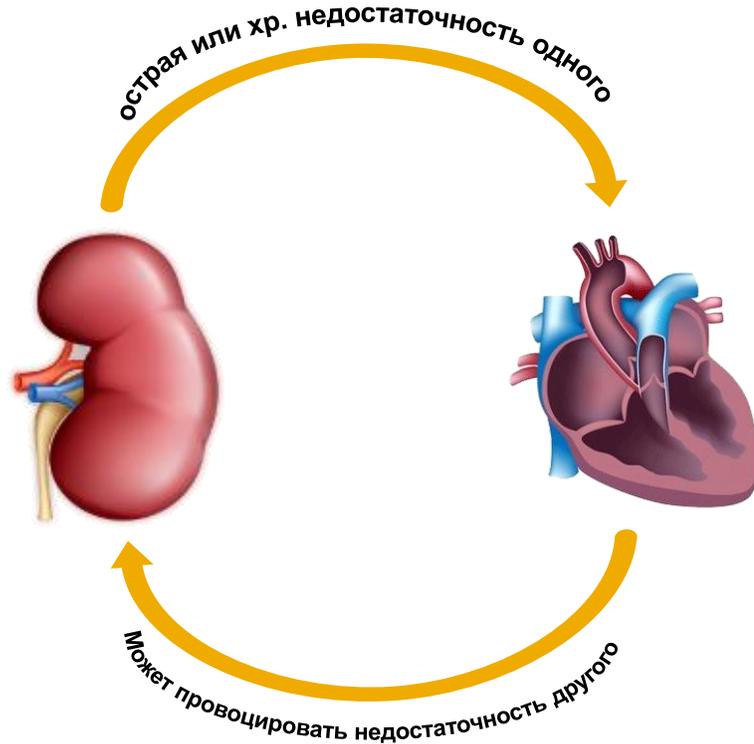
Сердечная
недостаточность

контроль HbA_{1c}

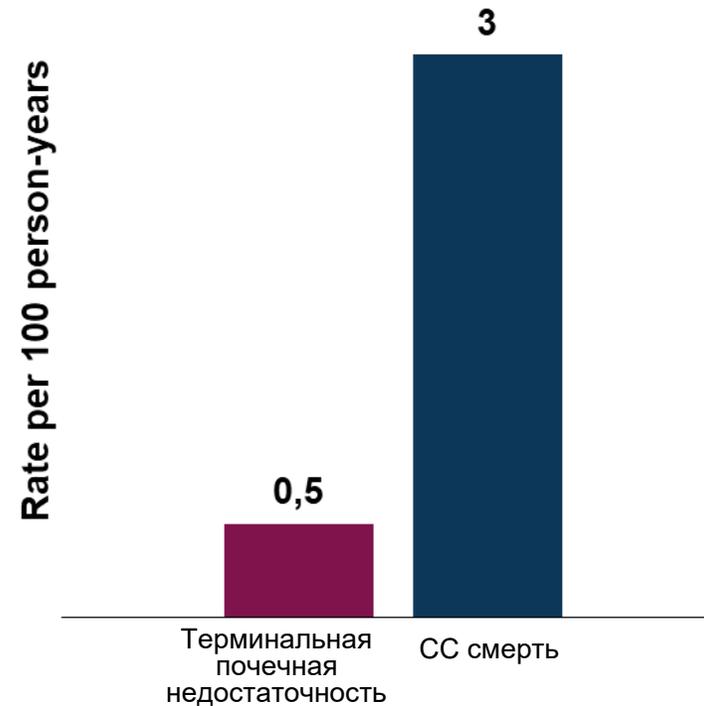
ЕЩЕ?

Почечные и сердечно-сосудистые заболевания тесно взаимосвязаны

Нефро- и кардио системы связаны¹



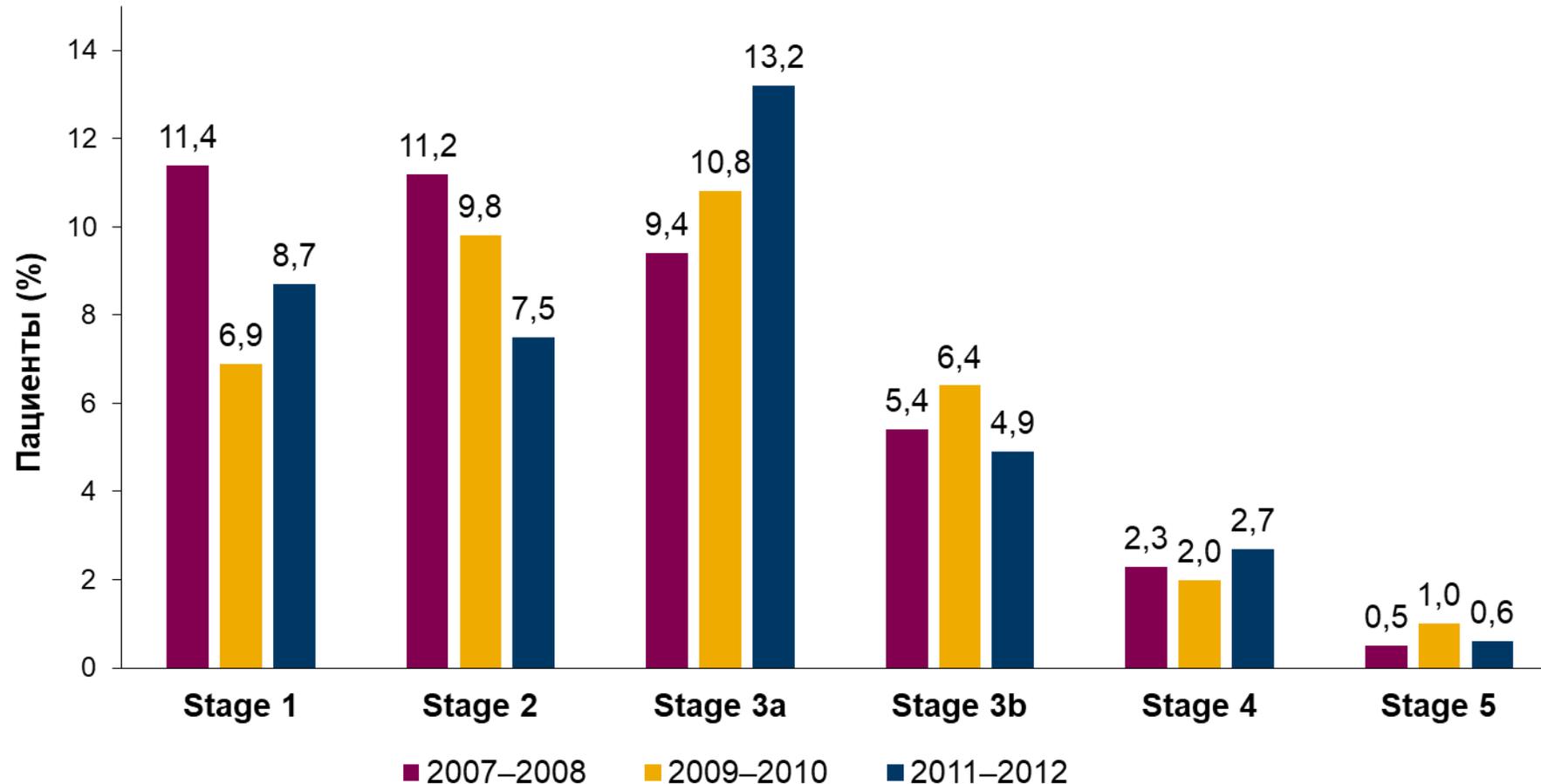
Пациенты с ХБП чаще умирают от болезней сердца, чем от терминальной почечной недостаточности



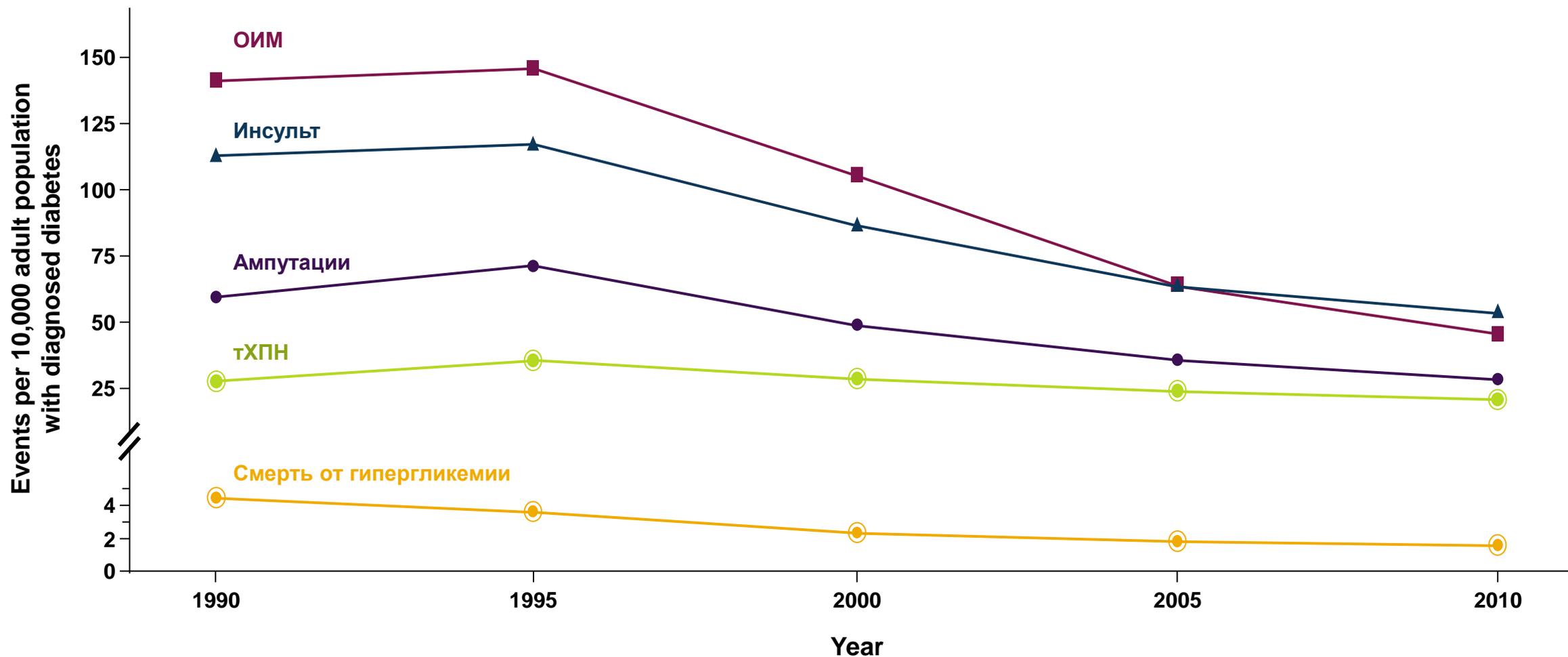
Почечные и кардио системы должны рассматриваться вместе

Распространенность ХБП у пациентов с СД2 неизменно высока

Распространенность ХБП у пациентов с СД2: NHANES, 2007–2012



Достигнут прогресс по снижению ИМ и инсульта; однако необходимо сделать еще больше, чтобы повлиять на тХПН у пациентов с сД2



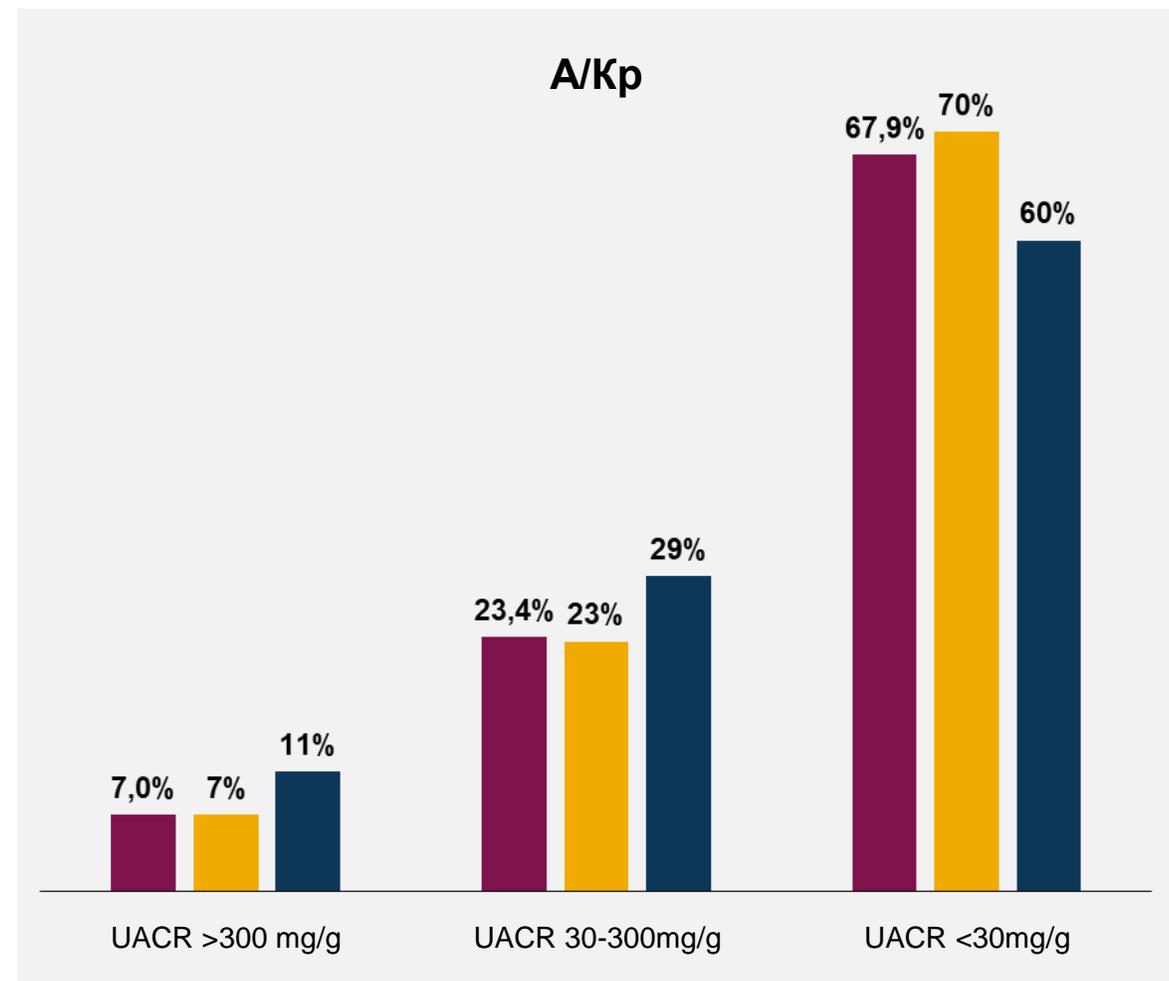
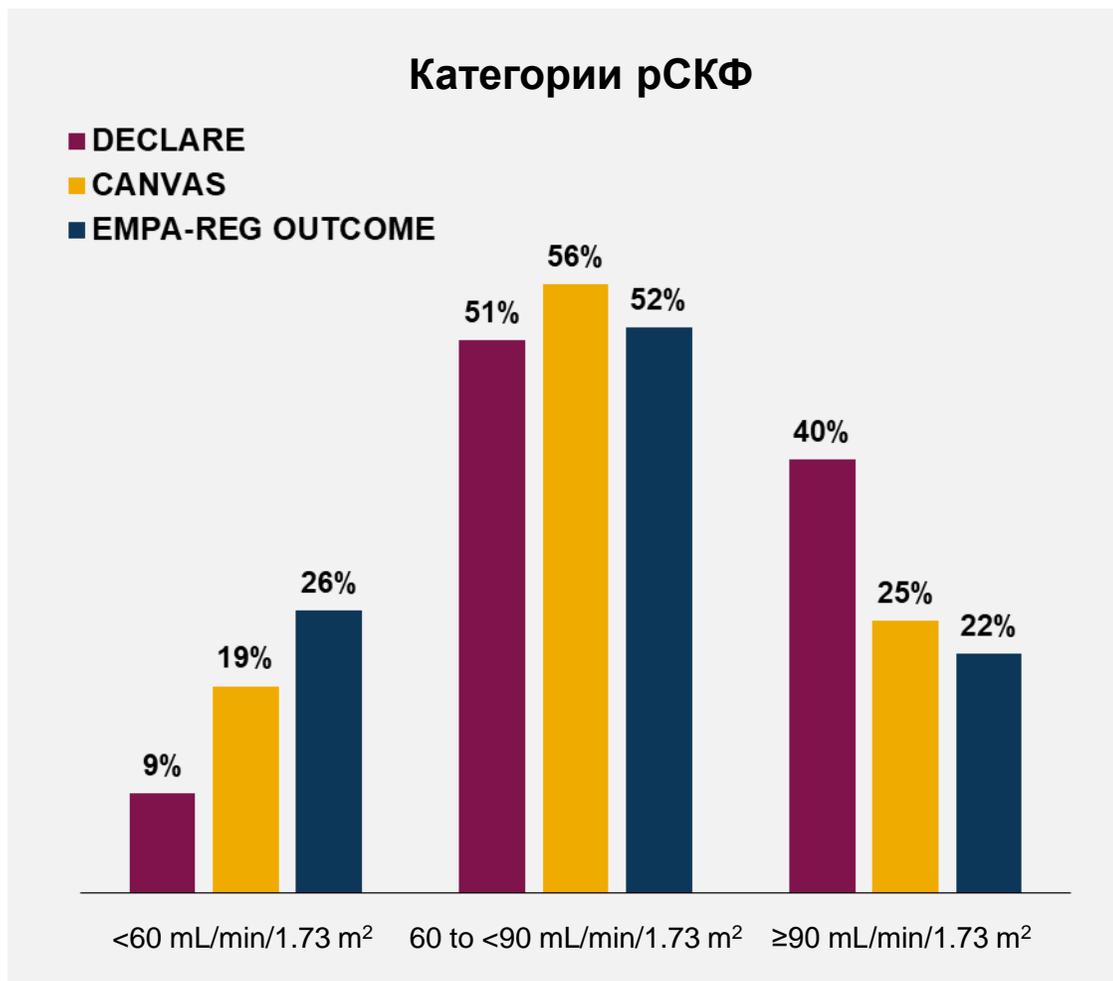
ESRD, end-stage renal disease; T2D, type 2 diabetes.

Большинство пациентов в DECLARE находились на ранней стадии сердечно-сосудистого континуума

DECLARE включает пациентов с СД2:	Множественными (≥ 2) факторами риска	Исходные характеристики	ДАПА (N=8 582)	Плацебо (N=8 578)	
		<ul style="list-style-type: none"> Мужчины ≥ 55 лет и женщины ≥ 60 лет плюс по крайней мере, одно из следующих : дислипидемия, гипертензия или курение 	Возраст, годы, ср (CO)	63.9 (6.8)	64.0 (6.8)
	≥ 40 лет с установленным СС заболеванием:	ИМС,	ИМТ, кг/м ² , ср (CO)	32.1 (6.0)	32.0 (6.1)
		Заболевания периферических артерий или ЦВБ	НbA _{1c} , %, ср (CO)	8.3 (1.2)	8.3 (1.2)
			рСКФ, ср (CO)	85.4 (15.8)	85.1 (16.0)
			Факторы риска, n (%)	10 186 (59.4%)	
			Уст. ССЗ, n (%)	6 974 (40.6%)	

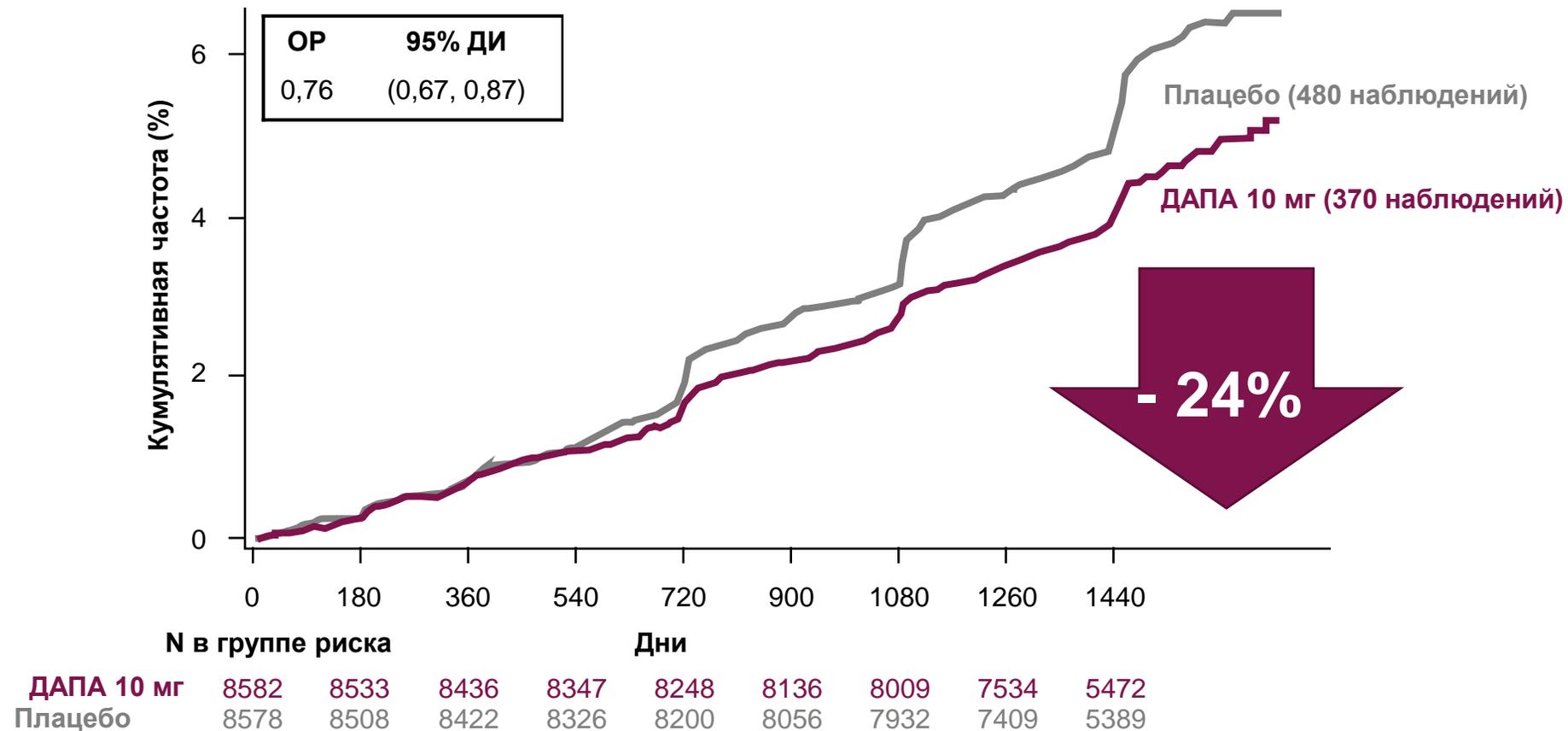
В DECLARE ^{1,2} исходная функция почек у включенных пациентов была лучше, чем в EMPA-REG OUTCOME ³ или CANVAS ⁴		DECLARE	CANVAS	EMPA-REG
	СКФ, ср (мл/мин/1,73м ²)	85.2	76.5	74.1
Микро-/макро-альбуминурия (%)	30.2	30.2	40.6	

В DECLARE больше пациентов с нормальной СКФ чем в EMPA-REG OUTCOME или CANVAS



eGFR, estimated glomerular filtration rate

DECLARE показало, что ДАПА замедлял формирование почечной недостаточности у пациентов с СД2 с исходно сохраненной функцией почек



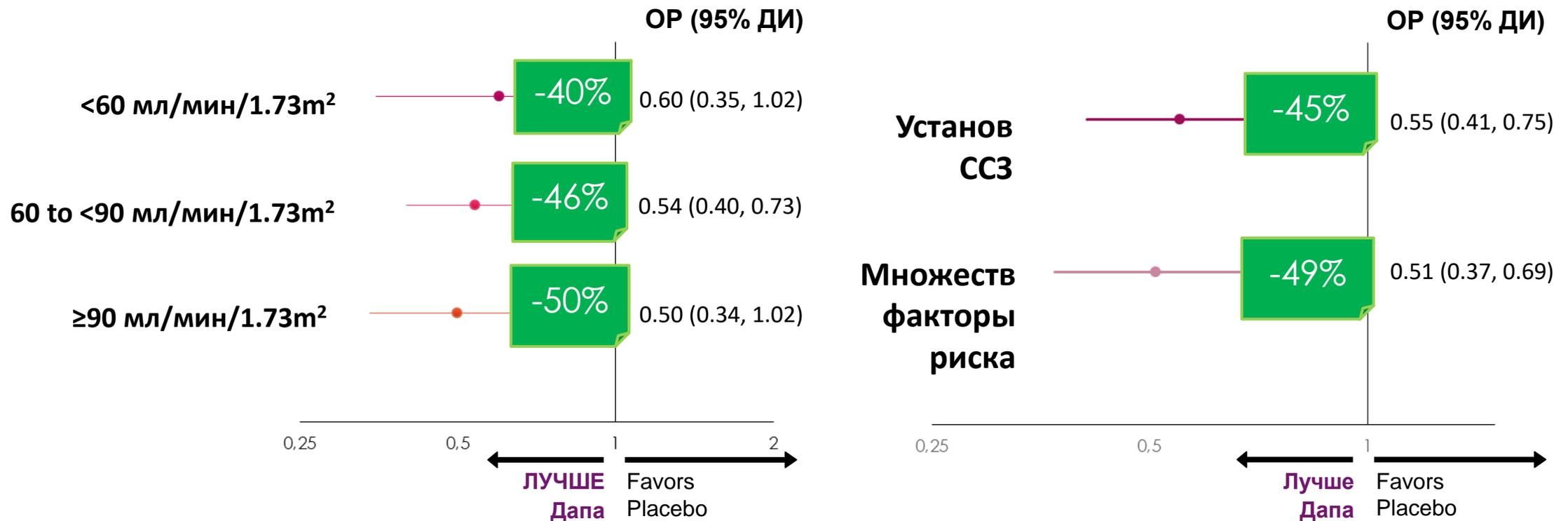
N в группе риска - число пациентов в группе риска в начале периода. «Почечная» комбинированная конечная точка определялась как подтвержденное стойкое снижение рСКФ на $\geq 40\%$ до < 60 мл/мин/1,73 м² (рассчитанной с использованием формулы СКД-ЕР1) и/или ТПН (диализная терапия в течение ≥ 90 дней или трансплантация почки) с подтвержденным стойким снижением рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) и/или смерть от заболевания почек или ССЗ.

ССЗ - сердечно-сосудистое заболевание; ДАПА - дапаглифлозин; рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН - терминальная почечная недостаточность.

Wiviott SD et al. Online ahead of print. *New Engl J Med.* 2018.

ДАПА продемонстрировал нефропротективные свойства во всех подгруппах СКФ и СС риска

40% снижение риска ХПН или смерти от почечных причин*



*Renal composite endpoint without CV death defined as sustained confirmed eGFR decrease ≥ 40% to eGFR < 60 ml/min/1.73m² using CKD-EPI equation and/or ESRD (dialysis ≥ 90 days or kidney transplantation, sustained confirmed eGFR < 15 ml/min/1.73m²) and/or renal death (pre-specified additional renal composite outcome)
 CV, cardiovascular; CKD, chronic kidney disease; Dapa, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease
 1. Wiviott SD et al. Online ahead of print. *N Engl J Med.* 2018

Нежелательные явления, представляющие особый интерес, и другие события, связанные с безопасностью

Нежелательное явление, n (%)	ДАПА 10 мг (N=8574)	Плацебо (N=8569)
Злокачественные новообразования ^a	481 (5,6)	486 (5,7)
Рак мочевого пузыря^a	26 (0,3)	45 (0,5)
Явления со стороны печени ^a	82 (1,0)	87 (1,0)
Значимая гипогликемия	58 (0,7)	83 (1,0)
Перелом	457 (5,3)	440 (5,1)
Острое повреждение почек	125 (1,5)	175 (2,0)
Симптомы гиповолемии	213 (2,5)	207 (2,4)
Реакции гиперчувствительности ^b	32 (0,4)	36 (0,4)
Инфекция мочевыводящих путей ^b	127 (1,5)	133 (1,6)
Половые инфекции ^{b,c}	76 (0,9)	9 (0,1)
Диабетический кетоацидоз ^d	27 (0,3)	12 (0,1)
Ампутация	123 (1,4)	113 (1,3)
Гангрена Фурнье	1 (0,01)	5 (0,06)

^aПодтверждено; ^bПривело к прекращению применения препарата в исследовании или было расценено как серьезное НЯ; ^cСерьезные НЯ наблюдались редко (только по 2 случая в каждой группе);

^dПодтверждено как установленное или вероятное.

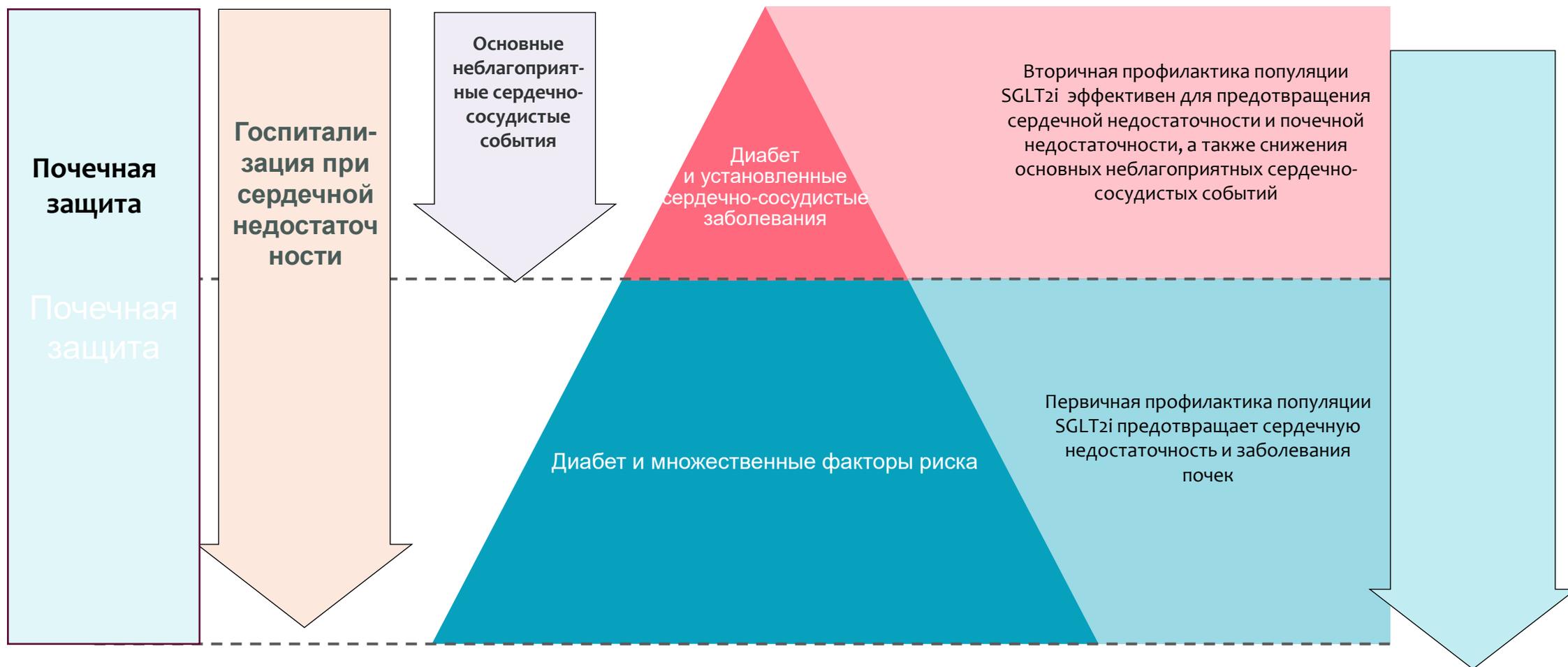
НЯ - нежелательное явление; ДАПА - дапаглифлозин.

Исследование DECLARE – TIMI 58, наиболее крупное исследование с большим количеством пациентов не имеющих сердечно сосудистых заболеваний, но имеющих факторы риска развития ССЗ

Дапаглифлозин показал снижение СС смертности и госпитализаций по СН, безопасность в отношении МАСЕ, снижение риска развития нефропатий у широкой популяции пациентов с СД 2 типа

SGLT2 продемонстрировали положительное влияние на разные группы пациентов.

Кардиоренальная эффективность SGLT2i



Заключение:

- **DECLARE доказал, что дапаглифлозин имеет значимый эффект в отношении предупреждения развития сердечной недостаточности и почечных исходов вне зависимости от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний или сердечной недостаточности, т.е. у пациентов с СД 2 типа на ранних этапах его развития**
- **Благодаря результатам исследования DECLARE-TIMI 58 данные преимущества могут быть приняты во внимание у широкой популяции пациентов СД 2 типа (как имеющих сердечно-сосудистое заболевание, так и у еще не имеющих такового)**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!