

Главное медицинское управление
Управления делами Президента РФ
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия"
Управления делами Президента РФ

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической ЭНДОКРИНОЛОГИИ

10 декабря 2015, Москва

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента РФ

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

Москва

10 декабря, 2015

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

Содержание

Председатели и лекторы.....	3
Программа конференции.....	4
Материалы конференции.....	5
Алоглиптин - новый ингибитор ДПП-4: амбиции и возможности	6
Н. А. Петунина	
Препараты с большой доказательной базой в лечении сахарного диабета 2 типа: новости, мнения, дискуссии.....	17
Т. Ю. Демидова	
Госоглиптин - первые шаги в России.....	23
Л. В. Недосугова	
Новая возможность одномоментного безопасного снижения гликемии и веса у больных сахарным диабетом типа 2.....	29
А. М. Мкртум	

Председатели и лекторы

Петунина Нина Александровна

заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, консультант ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России в ЦФО.

Мкртумян Ашот Мусаелович

заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ.

Демидова Татьяна Юльевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.

Недосугова Людмила Викторовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Мановицкая Анжелика Владимировна

кандидат медицинских наук, эндокринолог ФГБУ Институт Иммунологии ФМБА России.

Оранская Алевтина Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Программа конференции

10.00 - 10.10	Открытие конференции. Профессор Н. А. Петунина, профессор А. М. Мкртумян.
10.10 - 10.50	Современные стратегии лечения заболеваний щитовидной железы. Н. А. Петунина
10.50 - 11.20	Метформин: новые возможности. Современный взгляд в терапии метаболических нарушений. Т. Ю. Демидова
11.20 - 11.50	Госоглиптин - первые шаги в России. Л. В. Недосугова Вопросы. Ответы.
12.00 - 12.30	Перерыв.
12.30 - 13.10	Новая возможность одномоментного и безопасного снижения гликемии и веса у больных сахарным диабетом 2 типа. А. М. Мкртумян
13.10 - 13.50	Алоглиптин - новый ингибитор ДПП-4 для лечения сахарного диабета 2 типа: амбиции и возможности. Н. А. Петунина
13.50 - 14.20	Остеопороз - незамеченная болезнь при сахарном диабете. А. М. Мкртумян.
14.20 - 14.40	Коррекция гепато-кардиальных осложнений у пациентов с сахарного диабета 2 типа. Ищем консенсус! А. В. Мановицкая
14.40 - 15.00	Коррекция инсулинорезистентности и контроль веса при нарушении углеводного обмена. А. Н. Оранская
15.00 - 15.30	Обсуждение. Дискуссия.

Материалы конференции

Алоглиптин - новый ингибитор ДПП-4: амбиции и возможности.

Петунина Н. А.

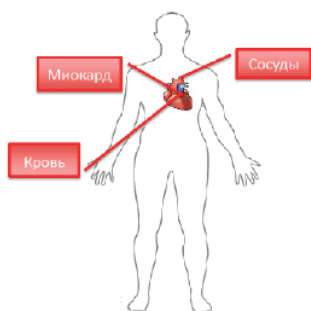
Кафедра эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Консенсус совета экспертов РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа

...приоритетом в выборе терапевтических средств должна стать эффективность сахароснижающего действия препаратов при их **безопасности** для пациентов (как краткосрочной, так и отдаленной).

Душкин И.М. и соавт. Консенсус совета экспертов РАЭ по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2. Сахарный диабет, 2013, 16(2): 1-11.

Кардиоваскулярная уязвимость пациента с СД



	Увеличение риска (кол-во раз)
Инсульт	2-4
Транзиторная ишемическая атака	2-6
Ишемическая болезнь сердца	2
Коронарная смерть	2-3
Нефатальный инфаркт миокарда	2
Сердечная недостаточность	2-3
Ампутация нижней конечности	15-40

1. International Diabetes Federation. Atlas of the Diabetes 2013. London: IT.
2. Diabetes Atlas 6th ed. Brussels: IDF, 2013. 128 p.
3. International Diabetes Federation. Atlas of the Diabetes 2013. London: IT.
4. Петунина Н.А. и соавт. Сахарный диабет. 2013. 16(2): 1-11.







Рекомендации FDA по кардиоваскулярной безопасности ПССП



FDA, Guidance for Industry, Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, December 2008. <http://www.fda.gov/oc/ohrt/Type2DiabetesCardiovascularSafetyGuidanceFinal091208.pdf>

Лечение ингибиторами ДПП-4 может снижать риск сердечно-сосудистых событий

Метаанализ 70 исследований с длительностью ≥ 24 недель* (n=41 959 пациентов), в которых ингибиторы ДПП-4 сравнивались с плацебо или другими ПССП

	ОШ (95% ДИ)	p-уровень
Крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события	0,71 (0,59-0,86)	<0,001
Острый инфаркт миокарда	0,64 (0,44-0,94)	0,023
Инсульт	0,77 (0,48-1,24)	0,290
Смертность	0,60 (0,41-0,88)	0,008
Сердечно-сосудистая смертность	0,67 (0,39-1,14)	0,140

* Средняя длительность наблюдения – 44,1 недели

Monami M, et al. Diabetes Obes Metab 2013; 15:112-20

Завершенные и продолжающиеся постмаркетинговые исследования по оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы

Исследование (спонсор)	Препарат/препараты	Первичная конечная точка/дизайн	N	Критерии включения	Дата окончания
EXAMINE (Takeda)	Алоглиситин 8,25-25 мг 1 раз в день	Большие сердечно-сосудистые события Показать, что не уступает препарату сравнения	5380	≥ 18 лет + ОКС за 15-99 дней до рандомизации	Завершено
SAVOR-TIMI 53 (BMS)	Саксиглиситин 2,0-2,5 мг 1 раз в день	Большие сердечно-сосудистые события Показать, что не уступает препарату сравнения и даже превосходит его	16,492	≥ 40 лет + ССЗ в анамнезе или наличие нескольких факторов риска или расстройство	Завершено
TECOS (Novartis)	Ситаклиситин 36-100 мг 1 раз в день	Большие сердечно-сосудистые события + нестабильная стенокардия Показать, что не уступает препарату сравнения	~14,700	≥ 50 лет + заболеваниями: коронарных, церебральных, периферических артерий	Завершено
CAROLINA (Boehringer Ingelheim)	Ликсиглиситин 5 мг и/или глимегирид 1-4 мг 1 раз в день	Большие сердечно-сосудистые события + нестабильная стенокардия Показать, что не уступает препарату сравнения	~6000	40-95 лет + ССЗ в анамнезе или тяжелые болезни органов ССЗ	Сентябрь 2016 г.
CARMELINA (Boehringer Ingelheim)	Ликсиглиситин 3 мг 1 раз в день	Большие сердечно-сосудистые события + нестабильная стенокардия + редкие исходы Показать, что не уступает препарату сравнения	~6000	≥ 18 лет + осложнении ССЗ в анамнезе и альбуминурии (альбумин/креатинин ≥ 30 мг/мг) или СКФ 15-200 мл/м	2015 г.

1. White WB et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-1335. 2. Sirtori CR et al. N Engl J Med. 2013;369:1517-1526. 3. Okeke JB et al. Am J Med. 2013;126:902-908. 4. Rosenstock J et al. Diabet Vasc Dis Res. 2013;10:289-301. 5. Press release 2013. Доступно на: www.boehringer-ingelheim.com/medien/_ressourcen/_releases/_releases_2013/03_2013_carolina.htm (последнее посещение 2014).

Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4

- Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – новый представитель класса ингибиторов ДПП-4. // Ожирение и метаболизм. 2014; (4): 25-31
- Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 14–19
- Терехова А.Л., Петунина Н.А. Кардиоваскулярная безопасность в терапии сахарного диабета 2 типа: фокус на алоглиптин. // Медицинский совет, 2015

Алоглиптин: высокоселективный ингибитор ДПП-4



Уникальное строение алоглиптина с четырьмя центрами связывания, в основе которого лежит 3D структура ДПП-4, обеспечивает высокую селективность и эффективность препарата

Bertie R and Corsini A. *Drugs* 2011; 71(11): 1441-1457
Kallendishel A. et al. *Diabetes J Clin Chem* 2010; 9: 71
Pavon KV, et al. *Expert Opin Drug Discov* 2011 Aug;6(8): 855-69

Совокупный анализ не выявил повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при терапии алоглиптином (2/3 фаза исследований)

- Полный анализ 11 объединенных исследований, включая пациентов, которые получили препарат хотя бы 1 раз

Зафиксированные серьезные сердечно-сосудистые события

	Алоглиптин (N=4,168)	Все препараты сравнения (включая плацебо) (N=1,860)
Заболеваемость любым серьезным ССЗ, n (%)	13 (0,3)	10 (0,5)
Отношение рисков vs препарат сравнения (97,5% односторонний ДИ)	0,64 (0,1-4,06)	
Кардиоваскулярная смерть, n (%)	5 (0,1)	1 (0,1)
Нефатальный ИМ, n (%)	6 (0,1)	4 (0,2)
Нефатальный инсульт, n (%)	2 (0,1)	5 (0,3)

ДИ= доверительный интервал; ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания; ИМ=инфаркт миокарда

1. White WB, et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:908-923

Дизайн и результаты исследования EXAMINE

Цель исследования и первичная конечная точка

Первичная цель:

- Показать, что у пациентов с СД 2 типа, недавно перенесших ОКС, получающих стандартную сахароснижающую терапию и терапию для вторичной профилактики ССЗ, частота развития сердечно-сосудистых событий и осложнений на алоглиптине не увеличивается по сравнению с плацебо

Первичная конечная точка:

- Первичная конечная точка представляет собой комбинацию
- Сердечно-сосудистая смерть
 - Нефатальный инфаркт миокарда
 - Нефатальный инсульт

ОКС- острый коронарный синдром

White WB et al. *N Engl J Med*. 2013;308:1327–1335

Множественные вторичные конечные точки

• Ключевая вторичная конечная точка:

- Время от рандомизации до развития любого **вторичного крупного сердечно-сосудистого события**: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, экстренной реваскуляризации в течение первых 24 часов госпитализации по поводу нестабильной стенокардии.

• Поисковая конечная точка:

- Время от рандомизации до развития **первичного крупного сердечно-сосудистого события** (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта)
- Время от рандомизации до развития любого из следующих **поисковых крупных сердечно-сосудистых событий** (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, экстренная реваскуляризация по поводу нестабильной стенокардии, госпитализация из-за прогрессирования сердечной недостаточности)
- Время от рандомизации до **сердечно-сосудистой смерти**
- Повторный **нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт**
- Время от рандомизации до развития любого **поискового сердечно-сосудистого события** (смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация по поводу нестабильной стенокардии, госпитализация из-за прогрессирования сердечной недостаточности, тромбоз стента, госпитализация из-за других ССЗ, ампутация нижних конечностей)
- Общая частота реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии
- Гликемический контроль (динамика HbA1c и тощаковой гликемии) и противоспазмительный эффект (высокочувствительный C-РБ)

White WB et al. *N Engl J Med*. 2013;308:1327–1335



Критерии включения и исключения, исследование EXAMINE:

Критерии включения ✓	Критерии исключения X
Пациенты с СД2, получающие сахароснижающую терапию (монотерапию или комбинированную терапию)	СД 1 типа
HbA1c на момент скрининга: 6,5–11,0%: если пациент получает таблетированную монотерапию или комбинированную сахароснижающую терапию 7,0–11,0%: если пациент получает инсулин	Пациенты с нестабильными ССЗ ² или пациенты, получающие сеансы гемодиализа в течение 14 дней до рандомизации
Стандартная сахароснижающая терапия (за исключением иДПП-4 и аППП-1) и сердечно-сосудистая терапия для вторичной профилактики ССЗ	
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ в анамнезе за 15-90 дней до рандомизации: инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации	

²сердечная недостаточность IV класса по NYHA, рефрактерная тахикардия, неконтролируемые нарушения ритма, тяжелые нарушения клапанов сердца, неконтролируемая АГ

White WB et al. N Engl J Med. 2013;308:1327-1335



Распределение участников исследования



Исходные данные

Параметр	Алоглиптин (N=2701)	Плацебо (N=2679)
Возраст, медиана годы	61,0	61,0
Пациенты ≥ 65 лет, n (%)	973 (36,0)	934 (34,9)
Пол		
Мужчины, n (%)	1828 (67,7)	1823 (68,0)
Раса, n (%)		
Белые	1906 (72,8)	1943 (72,5)
Афроамериканцы	101 (4)	115 (4,3)
Азиаты	547 (20)	542 (20,2)
Другие	87 (2,9)	79 (3,2)
Длительность диабета, медиана годы	7,1	7,3
ИМТ, медиана кг/м ²	28,7	28,7
Средний HbA1c, %	8,0	8,0
Отсроченный индекс событий ОКС на начало исследования, n (%)		
инфаркт миокарда	2094 (77)	2068 (77)
Реваскуляризация миокарда	180 (7)	188 (7)
нестабильная стенокардия, требующая госпитализации	609 (23)	605 (23)
Время от ОКС до рандомизации, медиана дни	44	46

White WB et al. *N Engl J Med*. 2013;309:1327–1335

Исходные сердечно-сосудистые факторы риска и проводимая терапия

	Алоглиптин (N=2701)	Плацебо (N=2679)
СС факторы риска и анамнез, n (%)		
Курящие	351 (13,0)	383 (14,3)
АГ	2229 (82,5)	2240 (83,6)
Инфаркт миокарда*	2389 (88,4)	2345 (87,5)
Чрескожная коронарная ангиопластика*	1689 (62,5)	1683 (62,8)
Аорто-коронарное шунтирование*	347 (12,8)	341 (12,7)
Тяжелая сердечная недостаточность	757 (28,0)	744 (27,8)
Инсульт	195 (7,2)	193 (7,2)
Атеросклероз периферических артерий	262 (9,7)	252 (9,4)
Препараты, получаемые исходно, n (%)		
Дезагреганты	2630 (97)	2602 (97)
аспирин	2448 (91)	2433 (91)
тиенопиридин	2155 (80)	2165 (81)
Статины	2446 (91)	2420 (90)
β-блокаторы	2208 (82)	2203 (82)
Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы	2201 (82)	2210 (83)
Чрескожная коронарная ангиопластика в анамнезе	1689 (62,5)	1683 (62,8)

White WB et al. *N Engl J Med*. 2013;309:1327–1335

Сахароснижающая терапия на момент включения в исследование		
	Алоглиптин (N=2701)	Плацебо (N=2679)
Препараты, n (%)		
Все препараты	2676 (99)	2649 (99)
Метформин	1757 (65)	1805 (67)
Препараты сульфонилмочевины	1266 (47)	1237 (46)
Тиазолидиндионы	67 (3)	64 (2)
Инсулин	793 (29)	812 (30)

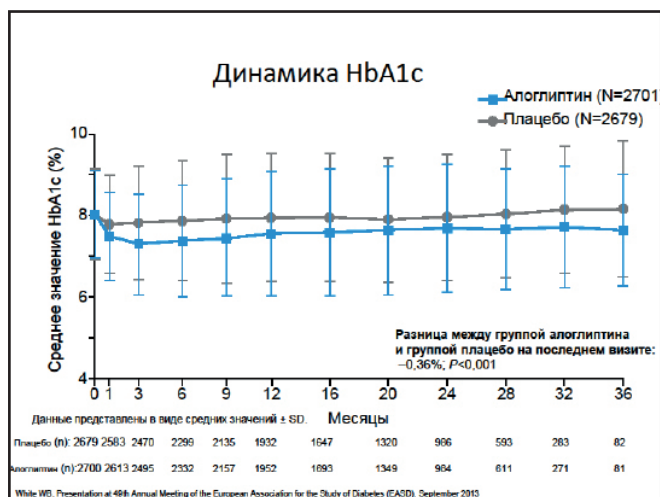
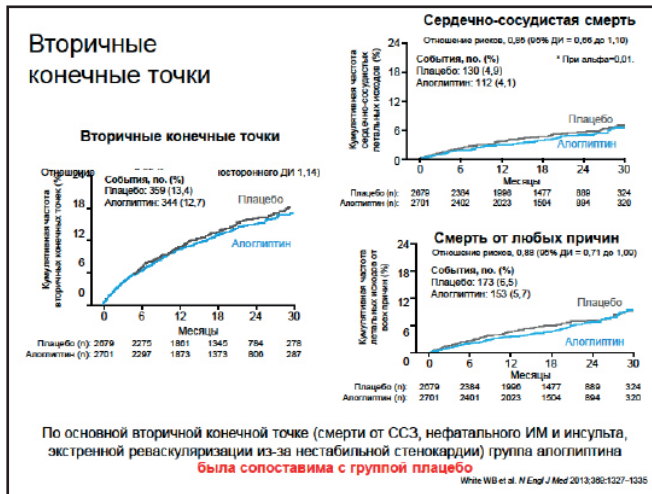
White WB et al. N Engl J Med. 2013;308:1327-1335



Частота крупных сердечно-сосудистых событий одинакова в группе алоглиптина и плацебо: исследование EXAMINE			
n (%)	Алоглиптин (N=2701)	Плацебо (N=2679)	Отношение рисков для группы алоглиптина (95% ДИ)
Первое появление любого события: СС смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	305 (11,3)	316 (11,8)	0,96 ($\leq 1,16$)*
Сердечно-сосудистая смерть	80 (3,3)	111 (4,1)	0,79 (0,60 до 1,04)
Нефатальный инфаркт миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)	1,08 (0,88 до 1,33)
Нефатальный инсульт	29 (1,1)	32 (1,2)	0,91 (0,55 до 1,50)

*99% односторонний ДИ, $P<0,001$ (группы равны и равенство статистически достоверно)

White WB et al. N Engl J Med. 2013;308:1327-1335



Анализ частоты наиболее клинически важных нежелательных явлений

n (%)	Алоглиптин (N=2701)	Плацебо (N=2679)	P*
Острый панкреатит	12 (0,4)	8 (0,3)	0,50
Хронический панкреатит	5 (0,2)	4 (0,1)	1,00
Онкологические заболевания Рак поджелудочной железы	55 (2,0) 0	51 (1,9) 0	0,77 -
Гипогликемии** Тяжелые гипогликемии	181 (6,7) (0,7)	173 (6,5) (0,3)	0,74 NR
Отек Квинке	17 (0,6)	13 (0,5)	0,58

Частота нежелательных явлений была сопоставима с плацебо

**Гипогликемии сообщались локальными исследователями. Тяжелой гипогликемией считалась гипогликемия, при которой потребовалась помощь других лиц. NR=нет данных.

*значение P рассчитано с помощью точного критерия Фишера без коррекции на множественное сравнение.

Вывод:

- В исследовании EXAMINE алоглиптин продемонстрировал кардиологическую безопасность у пациентов с СД2 типа, недавно перенесших острый коронарный синдром, т.е. у пациентов с очень высоким риском ССЗ.
- Не было зарегистрировано увеличения случаев других нежелательных явлений - частота наиболее клинически важных нежелательных явлений была сравнима с плацебо

White WB et al. N Engl J Med. 2013;308:1327-1335

**Алоглиптин у пациентов с СД 2 типа и
недавно перенесенным острым
коронарным синдромом.
Сердечная недостаточность и
безопасность у пациентов с СН:
результаты исследования EXAMINE**

Faiez Zannad, Christopher P. Cannon, William C. Cushman, George L. Bakris, Simon K. Heller, Richard M. Bergenstal, Alfonso T. Perez, Penny R. Fleck, Cyrus R. Mehta, Stuart Kupfer, Craig Wilson, and William B. White, for the EXAMINE Investigators

Конечные точки в исследовании

- Первичная конечная точка**
- Время от рандомизации до развития первичного кумулятивного крупного сердечно-сосудистого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт
- Предварительно указанная поисковая кумулятивная конечная точка крупного сердечно-сосудистого события**
- Наступление смерти по любой причине, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, экстренной реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии и госпитализация по поводу сердечной недостаточности*
- Экспертиза**
- Все события оценивались независимым комитетом по оценке кардиоваскулярных конечных точек из Cleveland Clinic Foundation (C5, Cleveland, Ohio, USA)
- * Установлена в случае госпитализации или пребывания >12 часов в отделении интенсивной терапии с клиническими проявлениями СН и парентерального введения диуретиков, инотропных или вазодилатирующих препаратов по поводу СН или проведения ультрафильтрации/диализа для лечения СН или оперативного вмешательства (включая пересадку сердца)

White WB et al. N Engl J Med. 2013;369:1327-1335

Результаты: Предварительно определенная поисковая конечная точка

Наступление: смерти от любой причины, нефатального ИМ, нефатального инсульта, экстренной реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии, госпитализации по поводу СН

	Алоглиптин N=2701 n (%)	Плацебо N=2679 n (%)	ОШ (95% ДИ)	Уровень Р
Всего	433 (16.0)	441 (16.5)	0.98 (0.86, 1.12)	0.728
Госпитализация по поводу СН	85 (3.1)	79 (2.9)	1.07 (0.79, 1.46)	0.657

Zannad F et al. 2014

Госпитализация по поводу СН и сердечно- сосудистая смертность

	Все пациенты			
	Алоглиптин N=2701	Плацебо N=2679	ОШ (95% ДИ)	Уровень Р
СС смертность и госпитализация по поводу СН, n (%)	201 (7.4)	201 (7.5)	1.00 (0.82, 1.21)	0.976
СС смертность, n (%)	95 (3.5)	112 (4.2)	0.84 (0.64, 1.10)	
Госпитализация по поводу СН, n (%)	106 (3.9)	89 (3.3)	1.19 (0.90, 1.58)	

Zannad F et al. 2014

Выводы

- У пациентов с СД 2 типа и недавно перенесенным ОКС и без декомпенсации СН, частота сердечно-сосудистых конечных точек и, конкретно, **частота развития СН была не выше на фоне терапии алоглиптином по сравнению с плацебо, в том числе у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем NT-pro-BNP**
- Кроме того, применение алоглиптина не сопровождалось развитием ни новых случаев СН, ни ухудшением течения у пациентов с СН в анамнезе.

Препараты с большой доказательной базой в лечении сахарного диабета 2 типа: новости, мнения, дискуссии.

Демидова Т. Ю.

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России.

Алгоритмы лечения СД 2 типа
сходства и различия

ADA/EASD IDF

Метформин – терапия первого выбора
Необходим на любом этапе интенсификации



Индивидуальные цели терапии
Персонализированный подход к выбору
медикаментозной терапии
Своевременная интенсификация

Метформин: протекторные механизмы

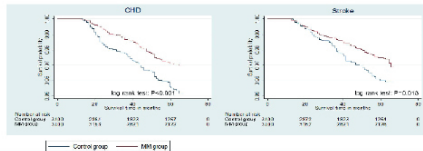
<u>Улучшение</u>	<u>Снижение</u>
➤ Чувствительность к инсулину^{1,2} ➤ Гликемия^{1,2} ➤ Фибринолиз³ ➤ Микроциркуляция⁴ ➤ Эндотелиальная функция^{4,5}	➤ Гипергликемия² ➤ Образование конечных продуктов гликирования⁶ ➤ Плотность тромба³ ➤ Окислительный стресс⁷ ➤ Атерогенез⁸ ➤ Дислипидемия

All ref: Diabetes Metab (2003); ¹Gianfranceschi R vol. 29:6528-35; ²Despreux JP 29:6553-61; ³Grant PJ 29:6544-52; ⁴Wernspurger N 29:6577-8; ⁵Schlaefers RE 29:6562-70; ⁶Betswenger 29:6595-105; ⁷Leverve XM 29:6588-94; ⁸Mampuru JC 29:6571-6;

Метформин, СС заболевания и СС-смертность

Ретроспективное 5-летнее китайское исследование

Частота СС событий в группе ММ составила 11,3 на 1000 человеко-лет (за 62,5 мес), а в группе контроля - 16,3 на 1000 человеко-лет (за 43,5-44,5 мес)



В группе пациентов, получавших метформин, общая смертность оказалась на 29,5% ниже, а частота СС-событий (кроме СН) - на 30-35% ниже, чем в группе контроля (P < 0.001).

Fung et al. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. Cardiovasc Diabetol (2013) 14:137

Метформин и эндотелиальная дисфункция при СД 2 типа

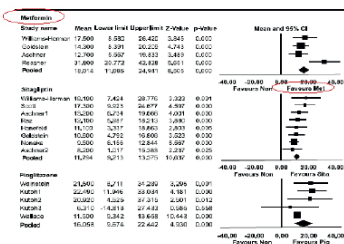
- Отмечено, что влияние метформина на уровни vWF, sVCAM-1, t-PA и PAI-1, частично независимо от снижения гликемии, дозы инсулина и массы тела пациента.
- Изменения эндотелиальной функции на фоне приема метформина объясняет около 34% метформин-ассоциированного снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Результаты мета-анализа свидетельствуют о возможной целесообразности назначения метформина пациентам с СД 2 типа на инсулинотерапии.

de Jager J et al., Journal of Internal Medicine (2014) 275: 59-70

Метформин и функция β-клеток

Мета-анализ 18 рандомизированных контролируемых исследований

Динамика НОМА-β на фоне монотерапии различными ПСП



Lu J, Zang J, Li H (2013) PLoS ONE 8(10): e76713. doi:10.1371/journal.pone.0076713

Метформин и функция β-клеток

Мета-анализ 18 рандомизированных контролируемых исследований

- **Монотерапия метформином наиболее благоприятно** влияет на функцию β-клеток у пациентов с СД 2, по сравнению с ситаглиптином и пиоглитазоном
- **Динамика НОМА-b:**
метформин vs ситаглиптин - 18.01% vs 11.29% , $p = 0.040$;
- **Динамика коэффициента проинсулин/инсулин:**
метформин vs ситаглиптин - 20.137 vs 20.064, $p = 0.019$
метформин vs пиоглитазон - 20.137 vs 20.068, $p = 0.015$
- **Комбинация метформина и ситаглиптина** более эффективно снижает НОМА-b и коэффициент Проинсулин/ИРИ, чем другие комбинации изучаемых ЛС

Li J, Zang J, Li H (2013) PLoS ONE 8(10): e76713 doi:10.1371/journal.pone.0076713

Метформин и ХБП

Обновленные рекомендации ADA/EASD 2015 по лечению СД 2 типа

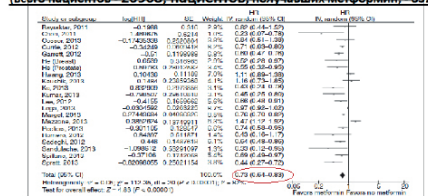
- Метформин – оптимальный препарат первого выбора для монотерапии СД 2 типа, благодаря низкой стоимости, высокому профилю безопасности, нейтральности в отношении массы тела, а также возможному благоприятному влиянию на СС исходы.
- Появляется все больше доказательств того, что спектр пациентов, которые **могут принимать метформин, можно расширить до пациентов с легкой и умеренной ХБП.**
- Однозначным критерием для **прекращения терапии** метформином является СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
- При СКФ $<45-60$ мл/мин/1,73 м² целесообразно **уменьшить дозу** с учетом сниженной скорости элиминации препарата.

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Diabetes Care 2015;38:140–149

Взаимосвязь между приемом метформина и общей смертностью пациентов с СД 2 типа и раком

Мета-анализ 21 исследования

(всего пациентов – 20908, пациентов, получавших метформин, – 8327)

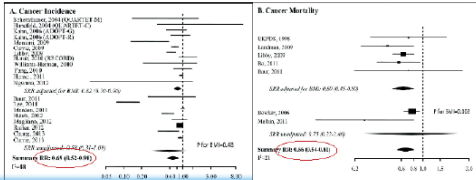


Прием метформина ассоциируется со снижением **общей смертности** пациентов с СД 2 типа и раком на **27%** (HR 0.73 95%CI 0.64-0.83)

Ilana C. Lega et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 23(10) October 2014

Метформин и рак

Мета-анализ 47 исследований (65540 случаев рака у пациентов с СД2)
Взаимосвязь между приемом метформина, заболеваемостью раком и онкологической смертностью



Частота выявления рака на фоне приема метформина снизилась на **31%**
Онкологическая смертность на фоне приема метформина снизилась на **34%**
После поправки на ИМТ и период наблюдения соотв. показатели составили **-18% и 10%**

Gandini et al. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 September ; 7(9): 867-885.

Препараты СМ

- Большинство пациентов ССД 2 типа лечатся пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП)
- Препараты СМ – один из вариантов выбора терапии
- Препараты СМ включены в список жизненноважных препаратов (ЖНВЛС)
- Применение фиксированных комбинаций препаратов СМ + метформина растет
- Имеет место беспокойство в отношении применения препаратов СМ
- Имеет место тенденция фокусироваться на применении новых лекарственных препаратов, и исключению более изученных молекул.

Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? Yes, They Continue to Serve Us Well!

Diabetes Care 2015;38:166-169 | DOI: 10.2337/dc14-1945

- Общим недостатком препаратов СМ является повышенный риск гипогликемических событий, как основного неблагоприятного побочного явления и потенциальное увеличение массы тела на фоне их длительного приема. А доступные на сегодняшний день инновационные лекарственные средства, способные заменить препараты СМ, либо не влияют на массу тела, либо даже способствуют ее снижению, что несомненно важно для пациента
- Однако надо отметить, что ни один класс лекарственных средств, используемых для лечения СД, не является абсолютно безопасным, а в случае с препаратами СМ мы можем убедительно говорить о предсказуемости потенциальных побочных событий терапии и возможности их минимизировать.
- Как класс, препараты СМ не повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, а в лабораторных исследованиях Глипизид и Глимепирид не демонстрировали подавления защитных механизмов от ишемических событий.
- Не стоит назначать пожилым пациентам, живущим в одиночестве, имеющим неадекватное питание и недостаток семейной или социальной поддержки, а также тяжелой сердечно-сосудистой и почечной патологией.

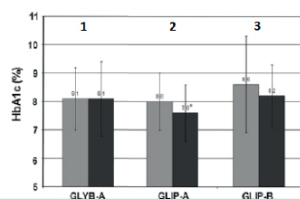
Diabetes Care 2015;38:166-169 | DOI: 10.2337/dc14-1945

“...идеальный гипогликемический препарат должен быть легок в управлении, с минимальным риском развития побочных эффектов (не только гипогликемий), которые создают трудности в приверженности к терапии, недорог, достоверно эффективен и безопасен»

Конечно, применение препаратов СМ возможно не у всех, как и других сахароснижающих агентов!
Однако можно утверждать, что препараты СМ вполне соответствуют заявленным современным стандартам и, в целом, сохраняют свою актуальность и «продолжают нам хорошо служить»!

Diabetes Care 2015;38:166–169 | DOI: 10.2337/dc14-1945

“Субмаксимальные” дозы ПСМ также эффективны как
“Максимальные” дозы



1. Повышали глибенкламид с 10 мг в день до 20 мг в день - без изменения HbA1c
2. Повышали глипизид с 5 мг 2 раза в день до 10 мг 2 раза в день - снижение HbA1c
3. Повышали глипизид с 10 мг 2 раза в день до 20 мг 2 раза в день - без изменения HbA1c

Hurren KM et al. Acta Diabetol 2013;50:261–265

“Безопасное” и “Разумное” применение ПСМ

Review Article

Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement

Kalra S, et al. Indian J Endocrinol Metab 2015;19:577-96

ABSTRACT
Sulfonylureas are oral hypoglycaemic agents that have been used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) for several decades. They are effective, safe, and affordable. However, their use has declined in recent years due to the availability of newer classes of oral hypoglycaemic agents.

KEYWORDS: Sulfonylureas, Type 2 diabetes mellitus, Oral hypoglycaemic agents, South Asia

© 2015 Indian J Endocrinol Metab. Published by Wolters Kluwer Health | Medknow

➤ **Консенсусное заявление** опубликовано в UEM выпуск сентябрь-октябрь 2015

➤ Учитывая эффективность, безопасность, плейотропные преимущества и невысокую стоимость терапии, ПСМ должны рассматриваться в качестве рекомендованной терапии СД 2 типа в South Asia.

➤ Современные ПСМ подкреплены большой доказательной базой, клиническим опытом и данными по исходам терапии, что обосновывает их применение у пациентов СД 2 типа.

➤ Пациент-ориентированная терапия – осторожный выбор ПСМ, в подходящих дозах, времени назначения и у подходящих пациентов позволит реализовать у этих больных преимущества этого хорошо изученного класса

ПСМ Kalra S, et al. Indian J Endocrin Metab 2015;19:577-96

[View Article](#)[illegible]

А2. ПСМ эффективные гипогликемизирующие агенты 2-ой линии терапии после метформина в алгоритмах управления СД 2 типа. ПСМ в качестве монотерапии 1-ой линии могут рассматриваться у больных СД 2 типа с переносимостью метформина/имеющих противопоказания, а также у больных с MODY.

А4. ПСМ – входящие в двойные и тройные фиксированные комбинации (ФК), если доступны, (с препаратами, имеющими умеренное коплиментарное действие) снижают стоимость, обеспечивают удобство применения и улучшают комплаентность пациентов.

© 2015 Indian Journal of Endocrinology and Metabolism | Published by Wolters Kluwer - Medknow

Review Article

[illegible]

E2. Титрация ПСМ должна проводиться по данным мониторинга глюкозы:

- ЕЗ.** Время назначения ПСМ перед первым и последующими основными приемами пищи в сут очень важно. Важность этого должна быть разъяснена

E4. Пациенты/члены семьи должны быть обучены управлению глюкозой во время болезни, need to carry diabetes identity cards, recognition and management of hypoglycemia, including снижение дозы ПСМ, необходимо.

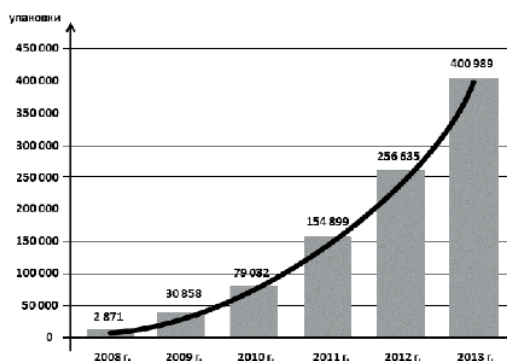
625 Indian Journal of Endocrinology and Metabolism | Indexed by Web of Science | Medline | Kalaria S. et al. Indian J Endocr Metab 2015;19:577-96

Госоглиптин - первые шаги в России.

Недосугова Л. В.

Кафедра эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Рост назначений ингибиторов ДПП-4 в России



Отечественный ингибитор ДПП-4 – первый рубеж пройден

- **Госоглиптин** – оригинальный обратимый ингибитор ДПП-4
- В 2012 году компания Pfizer передала эксклюзивные права на разработку, регистрацию и внедрение **госоглиптина** компании Сатерекс (дочернее подразделение крупнейшего российского негосударственного научно-исследовательского центра в области живых систем – Центра Высоких Технологий "ХимРар")
- В настоящее время полный цикл производства **госоглиптина** (начиная с синтеза субстанции до производства готовой лекарственной формы) воспроизведен и успешно протестирован в России

Основные характеристики Госоглиптина (по данным 5-ти КИ I фазы, 2-х КИ II и 1 КИ III фазы)

Всего пациентов, принимавших госоглиптин	773 (дозы от 0,3 до 300 мг в сутки)
Период всасывания (T_{max})	от 0,5 до 1,5 ч
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	от 15,1 до 27,4 ч (для всего диапазона доз)
Максимальное ингибирование активности ДПП-4	через 60-90 мин после приема натошак
Среднее ингибирование ДПП-4 в течение 24-х часов после введения	более 80% для дозы 30 мг

Протокол SRX-1374-02, Фаза III

«Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности Госоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с Метформином по сравнению с Вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с Метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии»

2013-2014, Россия

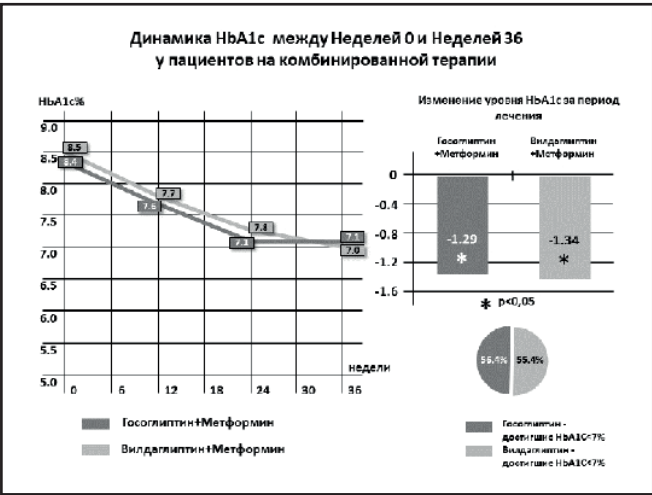
Госоглиптин vs Вилдоглиптин распределение пациентов

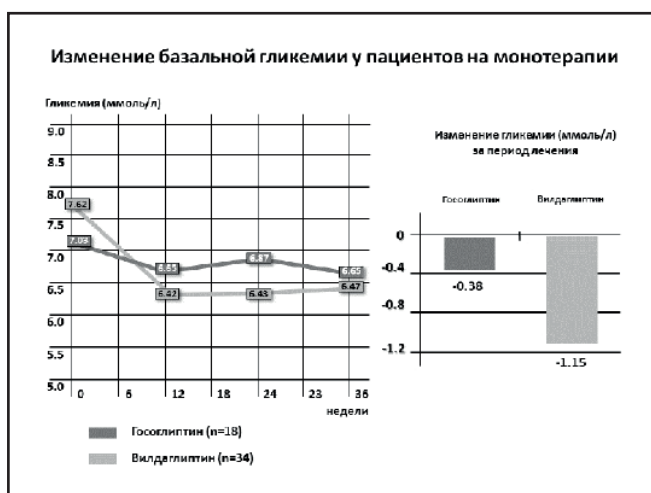
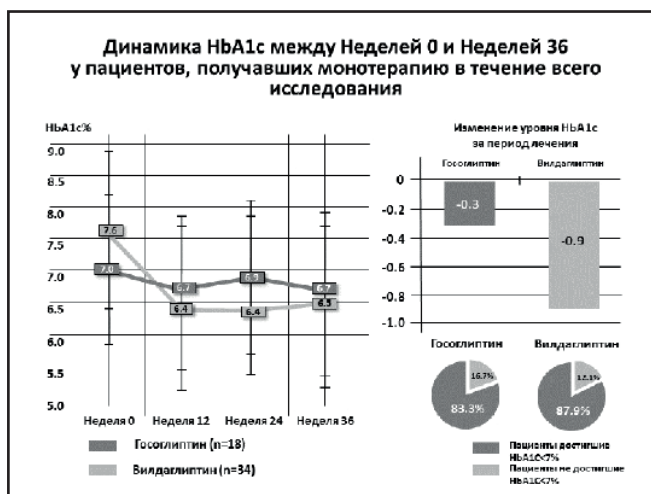
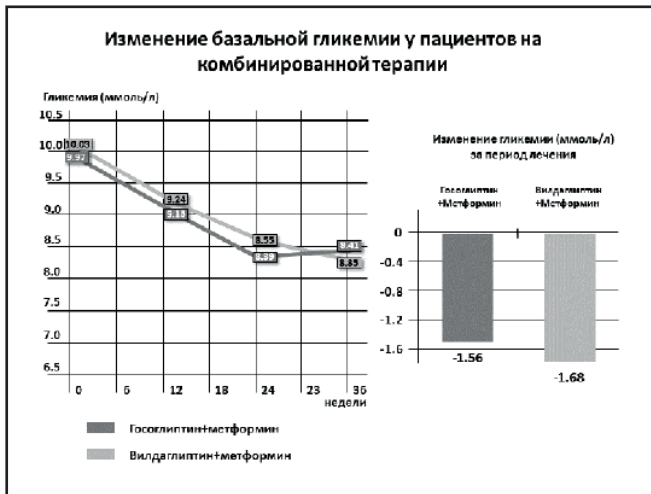
Количество скринированных пациентов с диагнозом «Впервые выявленный СД 2 типа»	506
Рандомизировано пациентов	149 – в группу госоглиптина 150 – в группу сравнения
Досрочно выбыли из исследования	27 Потеря контакта с пациентом – 9 Отзыв информированного согласия – 8 Клинически значимое НЯ – 3 Несоблюдение Протокола – 2 СНЯ – 2 Беременность, ошибочная рандомизация и декомпенсация СД – по 1 случаю



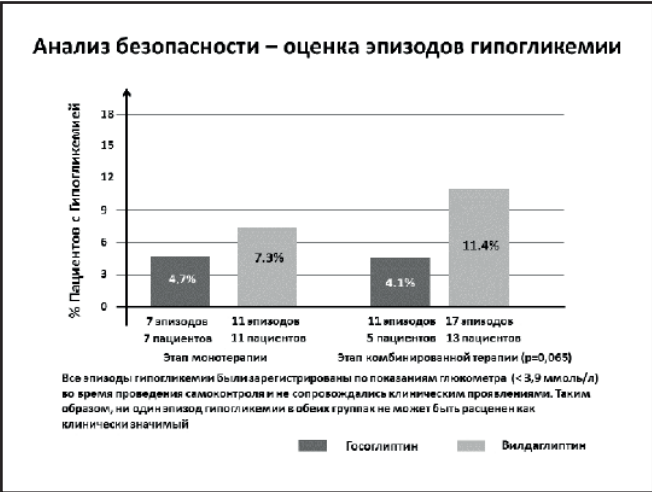
Основные характеристики исследуемой популяции

	Госоглиптин	Вилдаглиптин
Пол, м/ж	66/83	77/73
Возраст, лет	55,7 (27-75)	56,72 (29-77)
ИМТ	32,08 (СО 4,315)	31,78 (СО 4,266)
САД, мм.рт.ст.	134 (107-160)	132,6 (100-163)
НbA1c, %	8,61 (СО 0,98)	8,7 (СО 1,05)
ГПН, ммоль/л	9,51 (СО 2,485)	9,50 (СО 2,795)









Анализ НЯ, связанных с приемом препаратов в исследовании

	Связанные или вероятно связанные с препаратом	СНЯ
Группа глимелипидина	11 НЯ у 7 пациентов (диарея и диспепсия на фоне приема метформина; запор; полип желчного пузыря; повышение уровня трансаминаз, слабость)	2 (не связано с приемом препарата)
Группа вилдаглипидина	5 НЯ у 4 пациентов (запор; повышение уровня трансаминаз; желудочковая экстрасистолия; головокружение, головная боль)	4 (не связано с приемом препарата)

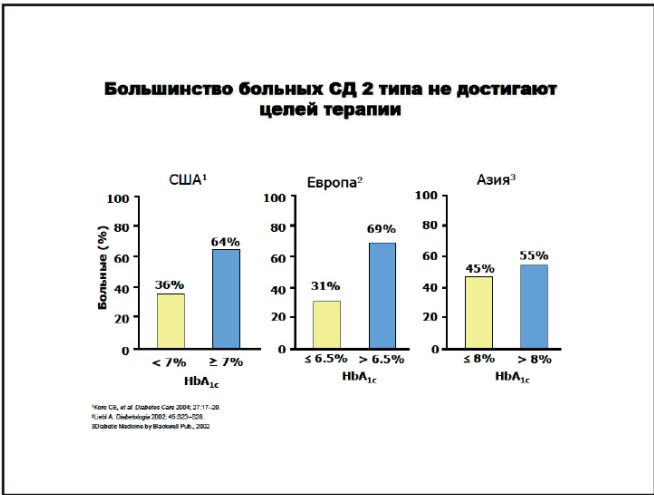
Заключение

- Глосглиптин – новый эффективный сахароснижающий препарат из группы ингибиторов ДПП-4 для однократного приема в течение суток.
- В ходе 40-недельного клинического исследования глосглиптин показал высокую эффективность и безопасность. Была отмечена высокая комплаентность пациентов к проводимому лечению.
- По эффективности и безопасности не уступает одному из широко распространенных препаратов этой группы в России - Вилдаглиптину

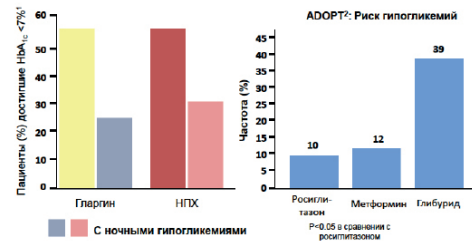
Новая возможность одномоментного безопасного снижения гликемии и веса у больных сахарным диабетом типа 2.

Мкртумян А. М.
Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им.
А.И. Евдокимова Минздрава России.



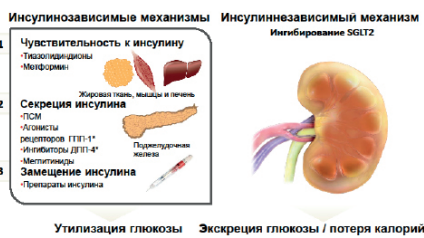


Лечение до цели повышает риск развития тяжелых гипогликемий



1. Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 2. Kahn et al. ADOPT. NEJM 2006;255:2323-2332

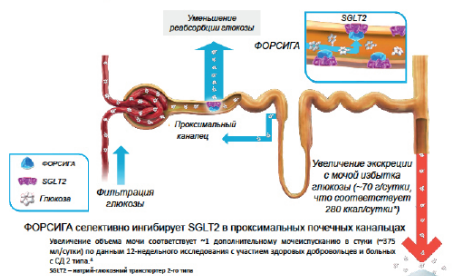
Механизмы снижения гипергликемии при СД 2 типа¹⁻⁴



* Тиазолидиноны ингибируют рецепторы, что повышает чувствительность тканей к инсулину, ингибиторы DPP-4 ингибируют DPP-4, что повышает уровень инсулина, ингибиторы SGLT2 ингибируют SGLT2, что повышает экскрецию глюкозы.

4. Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 5. Kahn et al. ADOPT. NEJM 2006;255:2323-2332. 6. Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 7. Kahn et al. ADOPT. NEJM 2006;255:2323-2332.

ФОРСИГА: инновационный инсулиннезависимый механизм выведения из организма избыточного количества глюкозы¹⁻³



* Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 2. Kahn et al. ADOPT. NEJM 2006;255:2323-2332. 3. Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 4. Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 5. Kahn et al. ADOPT. NEJM 2006;255:2323-2332. 6. Nadeau et al. Diabetes Care 2002;25:2388. 7. Kahn et al. ADOPT. NEJM 2006;255:2323-2332.

**ФОРСИГА : мощный и селективный ингибитор SGLT2
*in vitro***

- ФОРСИГА – мощный, обратимый и высокоселективный ингибитор SGLT2, не ингибирует SGLT1 (средство в 3000 раз выше по показателю K_i^1)
- Хорошая биодоступность при пероральном приеме независимо от приема пищи^{2,3}
- Прием один раз в сутки²
- Низкий риск лекарственных взаимодействий²⁻⁴

SGLT1 – натрий-зависимый транспортер.
1. Han J, et al. Diabetes 2009;117:123-30. 2. Kozlowski B, et al. Clin Pharmacol Ther 2000;68:520-31. Oberbauer M, et al. Drug Metab Dispos 2010;38:105-14. 4. Kasahara S, et al. Diabetes Care 2011;34:171-184.

**Преимущества уникального механизма действия препарата
ФОРСИГА**

- Ингибирование SGLT2 под влиянием препарата ФОРСИГА ведет к выведению из организма избыточного количества глюкозы, которое составляет ~70 г, что сопровождается¹
 - Значимым снижением уровня HbA_{1c}^{2,3}
 - Дополнительными преимуществами в виде снижения массы тела^{2-4*}

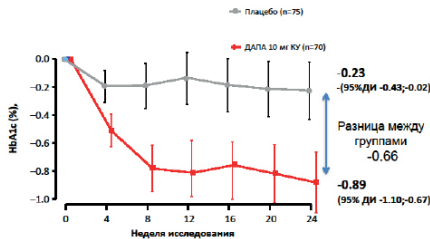


SGLT2 – натрий-зависимый транспортер 2-го типа.

*Препарат Форсига не показан для лечения ожирения. Динамика массы тела была вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

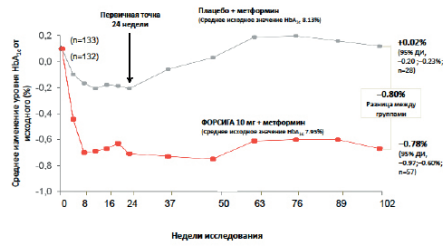
1. Han J, et al. Diabetes Care 2009;32:1237-43. 2. Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2212-21. 3. Bailey CJ, et al. BMJ 2010;340:c1444. 4. Инструкция по применению оригинального лекарственного препарата Форсига® (инсулиннезависимый механизм). 1 таб. 24 шт. Регистрационный номер: ПН000096 от 13.06.2010

ФОРСИГА: значительное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо к 24 неделе



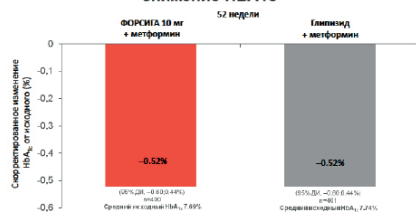
Temizkanli E, et al. Diabetes Care 2010;33:2217-2224

ФОРСИГА: стабильный контроль гликемии



ДИ, доверительный интервал
Dayal et al. BMC Medicine 2012, 11:43

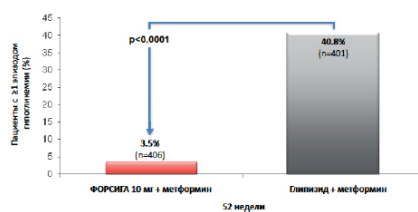
Препарат Форсига Сравнимое с производным сульфонилмочевины снижение HbA1c*



* В комбинации с метформин

Nauck MA, et al. Diabetes Care 2011;34:2015-22

Препарат ФОРСИГА: Низкая частота гипогликемии по сравнению с производным сульфонилмочевины



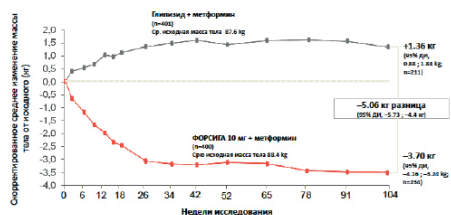
Nauck MA, et al. Diabetes Care 2011;34:2015-22

Чем обусловлен низкий риск гипогликемии?

-  механизм действия препарата не зависит от эффектов инсулина и секреции инсулина
-  ингибирование SGLT2 не влияет на контринсулярные механизмы регуляции гомеостаза глюкозы
-  при низкой концентрации глюкозы в плазме крови увеличивается процент глюкозы, реабсорбируемой при помощи SGLT1 из клубочкового фильтрата
-  возможно увеличение эндогенного синтеза глюкозы

Источники: 1. Механизм действия препарата Форсига® (дапаглифлозин) (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014). 2. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014). 3. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014).

Препарат ФОРСИГА Дополнительное преимущество в виде устойчивого снижения массы тела



Препарат Форсига не показан для лечения ожирения*

1. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014). 2. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014). 3. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014).

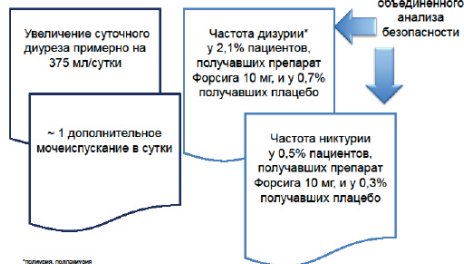
Снижение массы тела на фоне дапаглифлозина преимущественно за счет потери жировой ткани

Изменение объема жировой ткани по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии*



Источники: 1. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014). 2. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014). 3. Механизм действия препарата Форсига® (инструкция, утвержденная Минздравом РФ, 14.06.2014).

Дизурия



Исследования по безопасности проводились в соответствии с протоколом Форсига® (таблетки, пероральный раствор).
 № 11447. Регистрационный номер: 01020204 от 12.08.2014
 Регистрационный номер: 01020204 от 12.08.2014

Генитальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей*

Частота генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей

Частота (24 недели)	Генитальные инфекции		ИМВП
	Все	Женщины	
ФОРСИГА 10 мг	4,8%	9,7%	4,3%
Плацебо	0,9%	3,4%	3,7%

- Большинство генитальных инфекций и ИМВП были слабо или умеренно выраженными, отвечали на стандартную терапию и редко приводили к прекращению приема препарата ФОРСИГА
- Случаи пиелонефрита были редки и сбалансированы между группами

Исследования по безопасности проводились в соответствии с протоколом Форсига® (таблетки, пероральный раствор).
 № 11447. Регистрационный номер: 01020204 от 12.08.2014
 Регистрационный номер: 01020204 от 12.08.2014

Функция почек не ухудшалась со временем

Через 102 недели частота НЯ, связанных с почками составила 2% в группе дапаглифлозина и 1,6% в группе плацебо

Не было отмечено дисбаланса между группами в отношении серьезных нежелательных явлений, включая появление почечной недостаточности или ухудшение функции почек, прогрессирование нефропатии, случаи острой нефропатии, связанной с приемом препарата

Число пациентов

Дата 10 мг 2026	1697	1655	1777	1680	1653	712	692	656	627
Плацебо 1955	1629	1570	1671	1513	1558	605	585	551	521

MORD - Modification of Diet in Renal Disease

Pescatorelli A, et al. [Lancet](#) 2014 Aug 6. (2nd ahead of print)

