

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

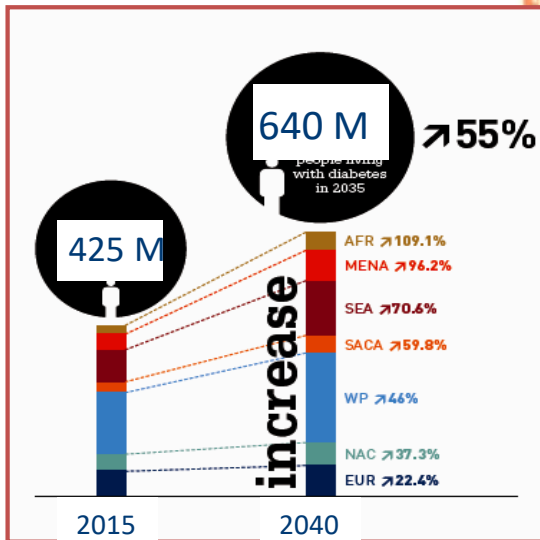
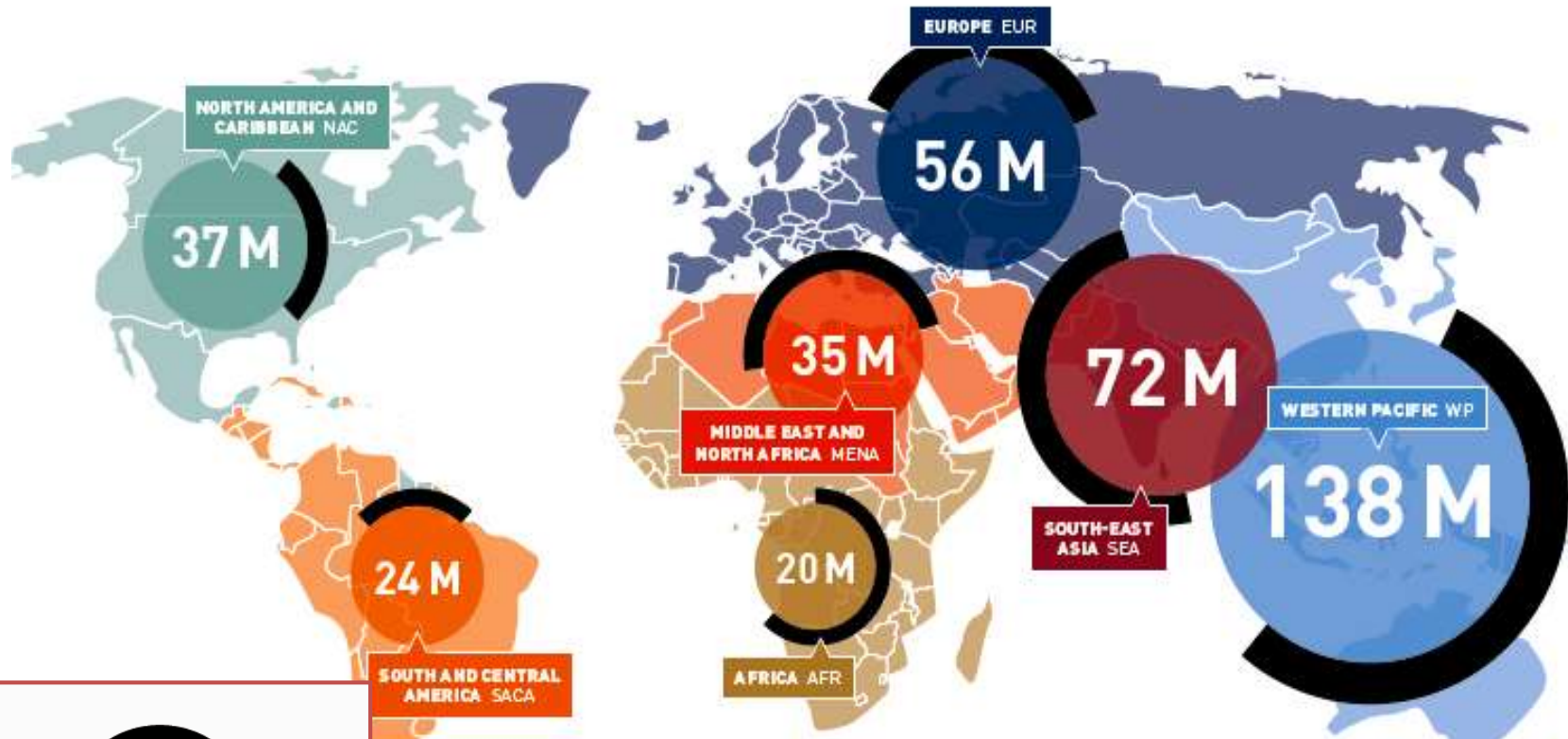
профессор БОБКОВА И.Н.



**ОТ ГЛЮКОЗОЦЕНТРИЧНОСТИ
К КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ –
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
2 ТИПА**

XII Общероссийская конференция «РДО – 20 лет»
18 октября 2018.

ПАНДЕМИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА



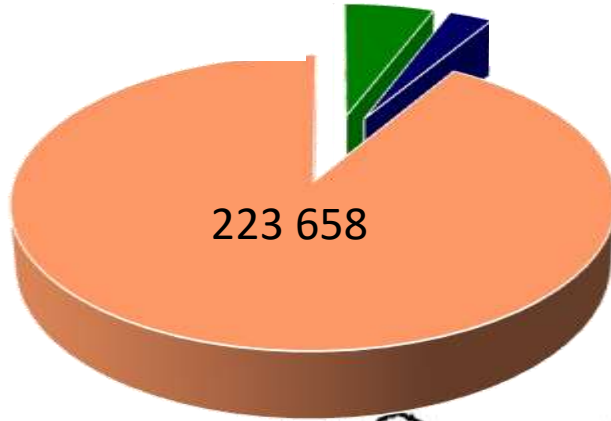
212 млн
Недиагностированный СД



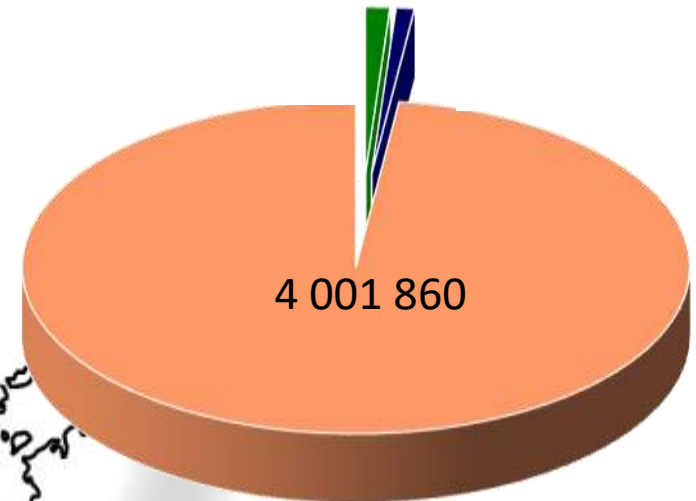
Более 1 млн детей
имеют СД 1 типа

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

СД 1 типа 255 385



СД 2 типа 4 001 860

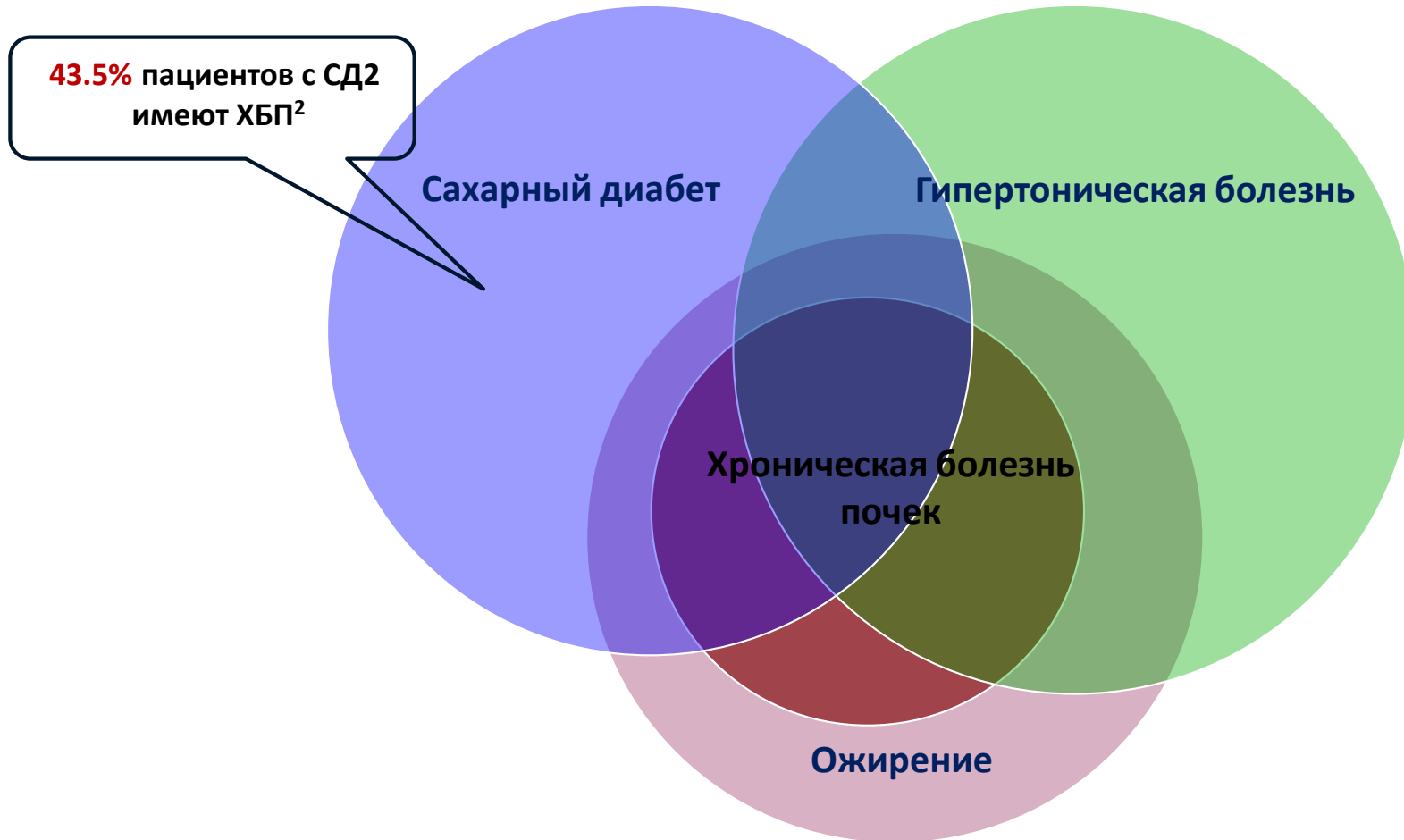


(на 31.12. 2016 г.)

РЕАЛЬНАЯ ЧИСЛЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ СД В РОССИИ



ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ХБП И ДРУГИХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ



1. Смирнов А.В. и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. 2012 г.

2. Jha V, et al. Lancet 2013; 382(9888): 260–272.

РОСТ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

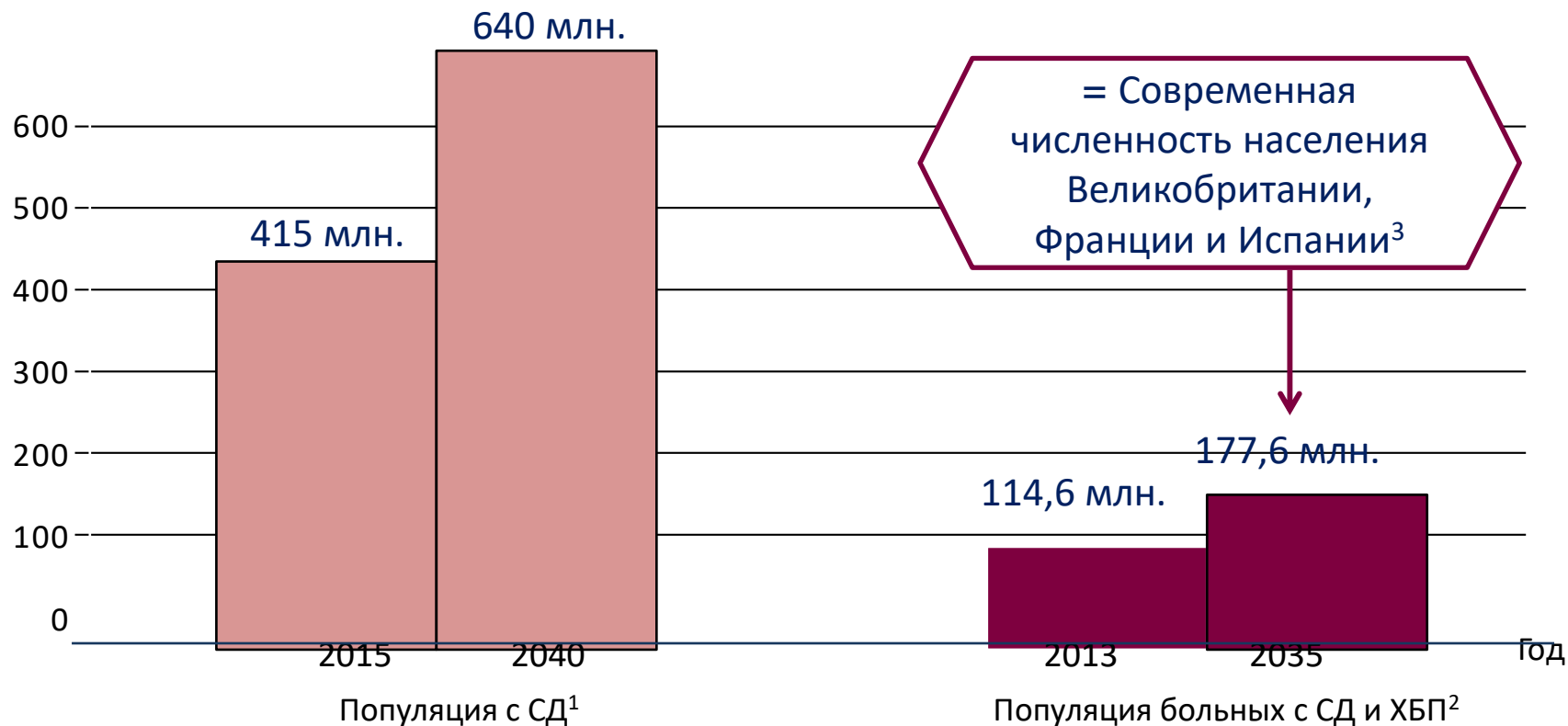


1 из 4 женщин с СД 2 типа
имеет СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
(26%)



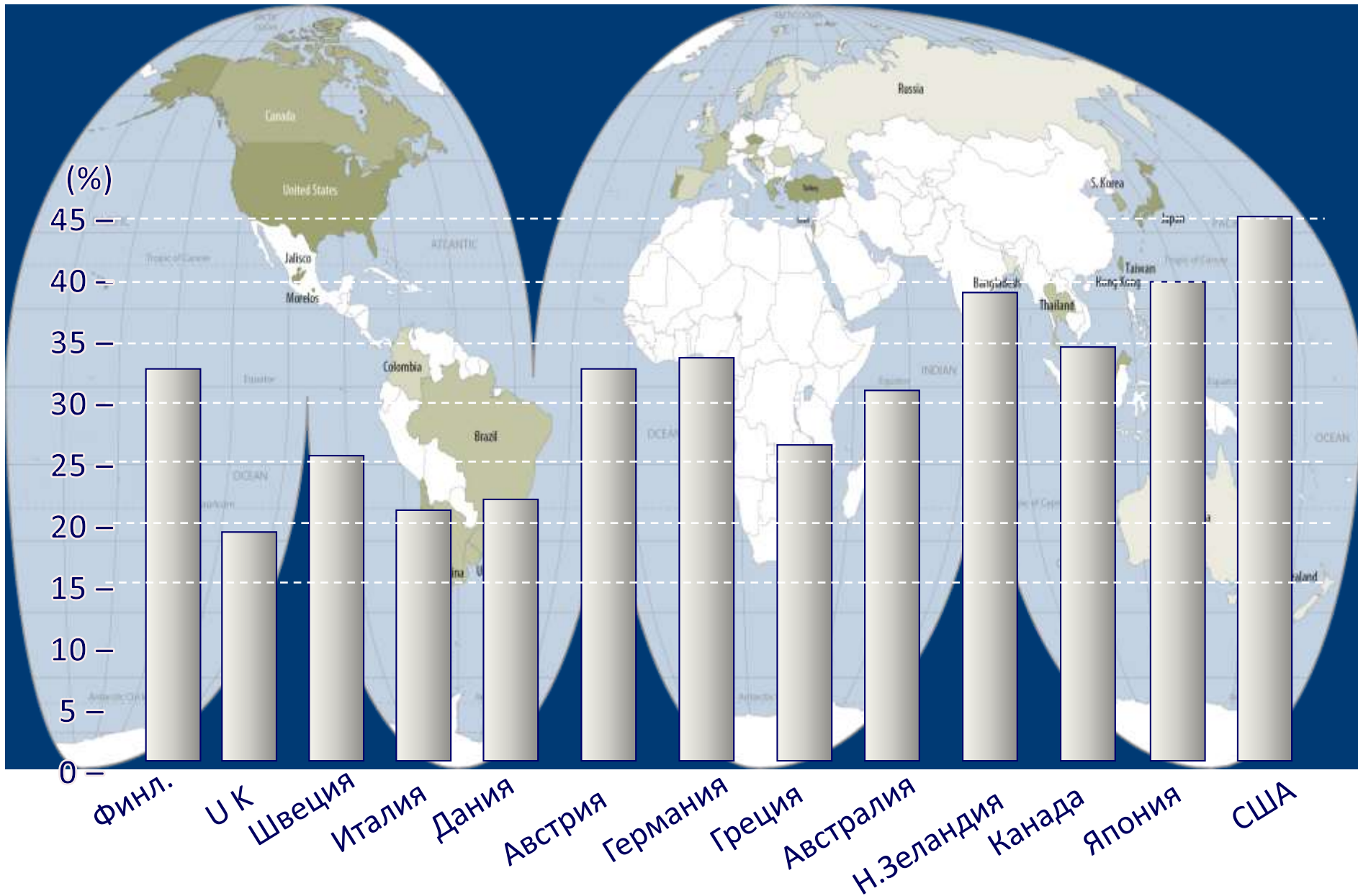
1 из 5 мужчин с СД2 типа
имеет СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
(21%)

РОСТ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

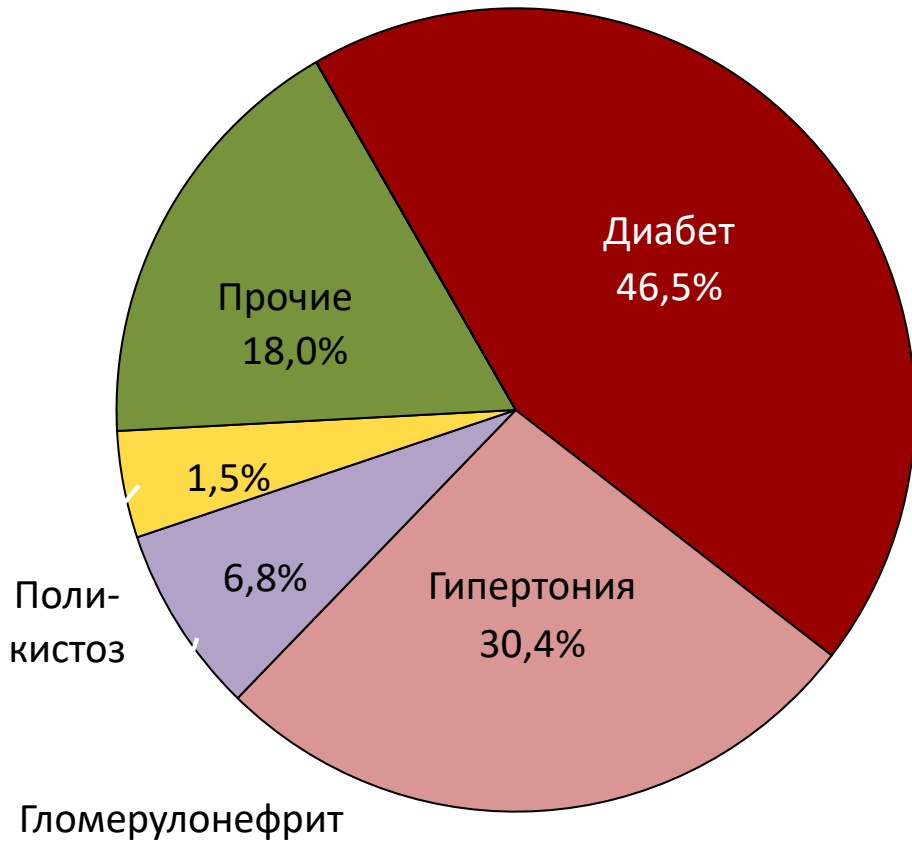


1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Published 2015.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Published 2013.
3. Central Intelligence Agency. CIA World Factbook website. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook>. Accessed January 2, 2014.

ДОЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН ХПН В МИРЕ – 20-40%

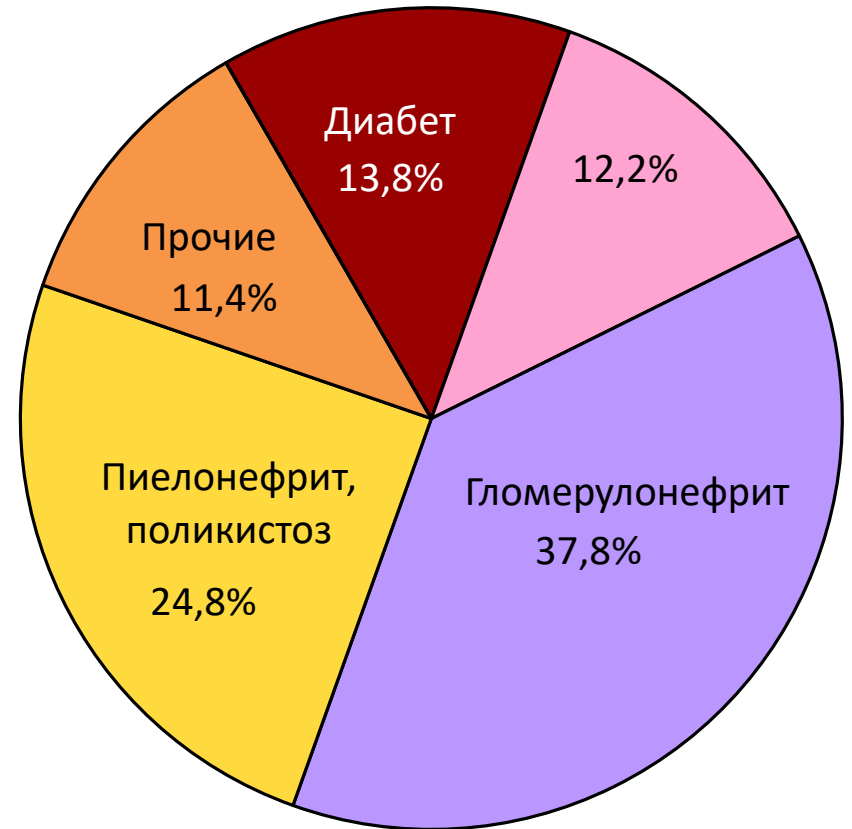


СТРУКТУРА ПРИЧИН ХПН У БОЛЬНЫХ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ



США

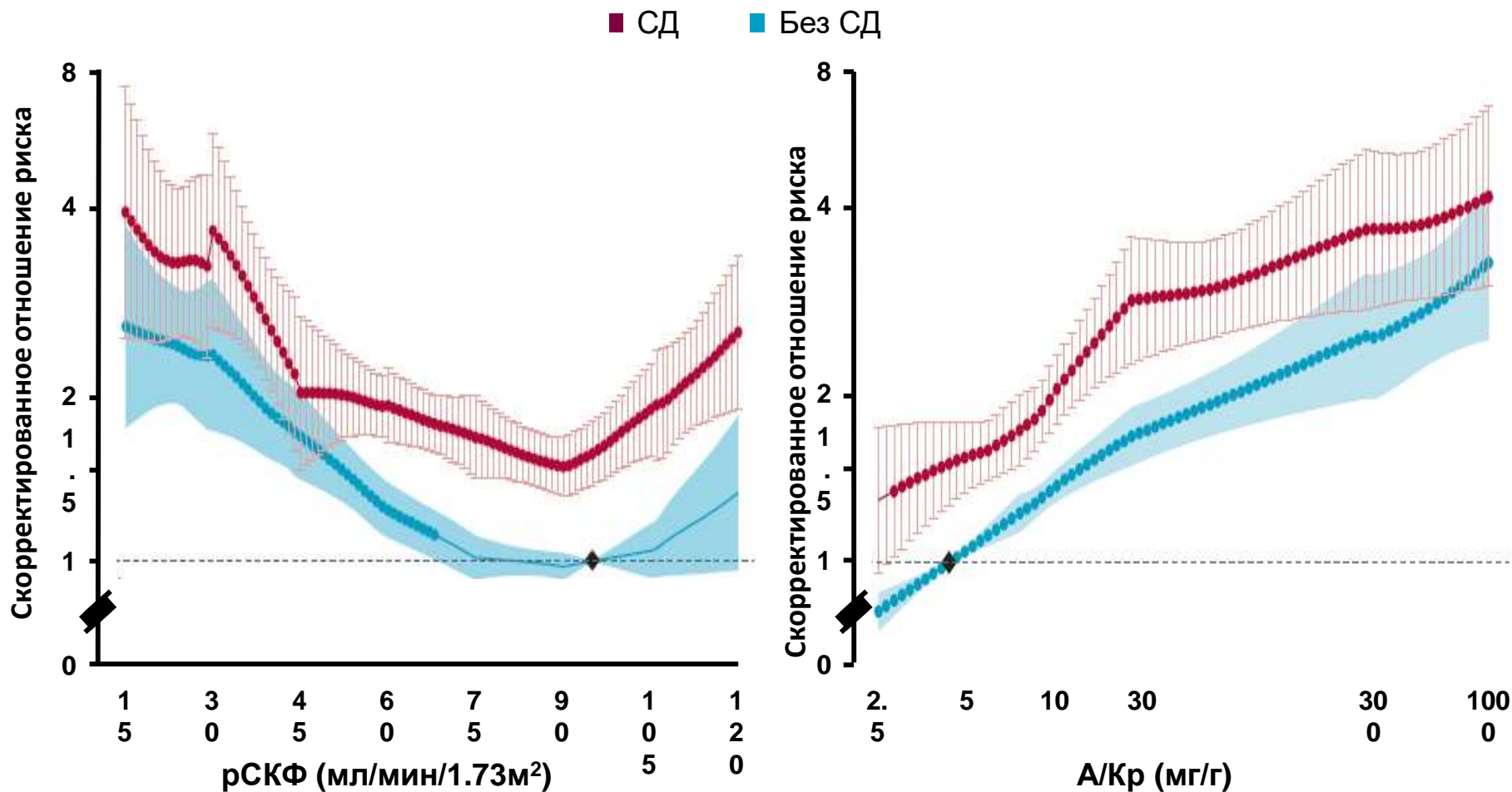
United States Renal Data System 2013 Annual Data Report, 2016



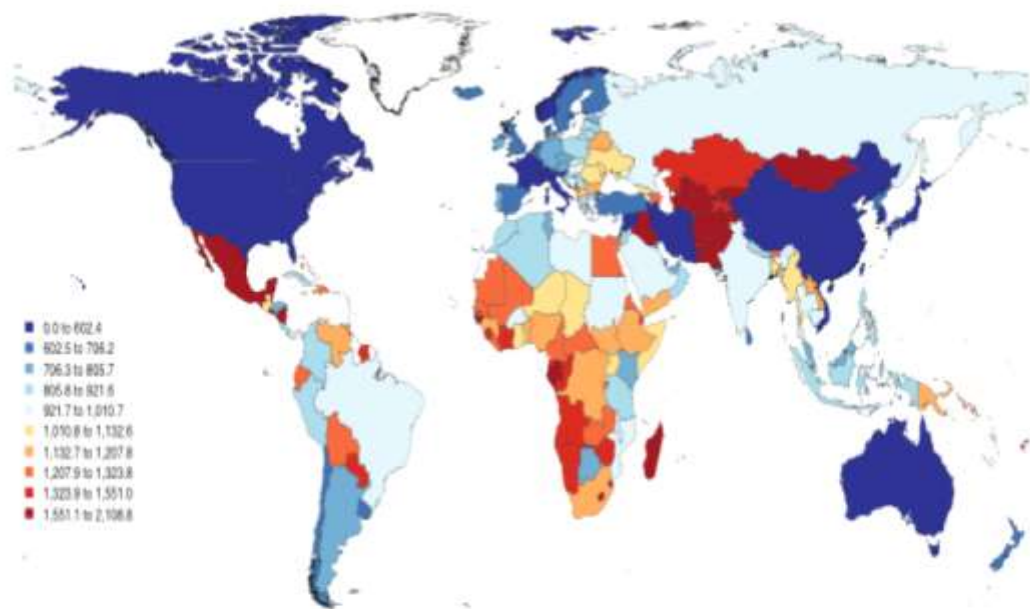
Россия

Российский регистр заместительной почечной терапии 2013 «Нефрология и диализ» 2016, Т.18, №2

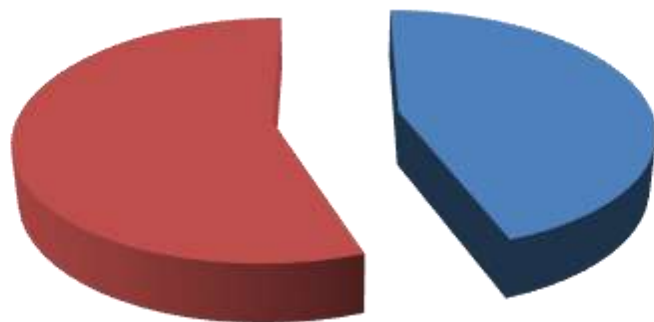
СНИЖЕНИЕ СКФ И АЛЬБУМИНУРИЯ – НЕЗАВИСИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ КАТАСТРОФЫ – ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ХБП



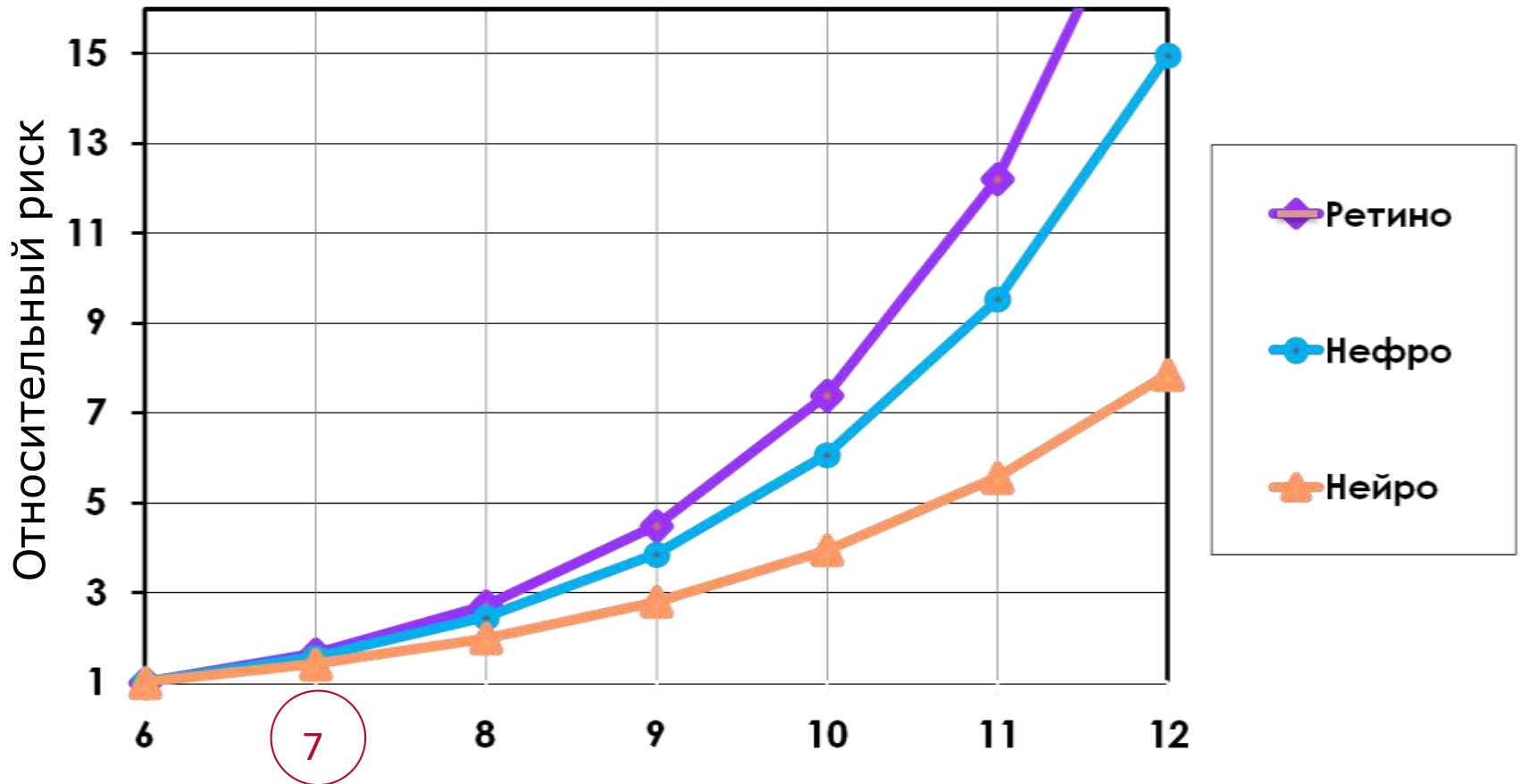
188 стран мира
В 2013 году - 2.2 млн. смертей у
больных ХБП 3-5 стадий:
1.2 млн. – сердечно-сосудистая
0.96 млн. – терминальная ХПН



■ тХПН

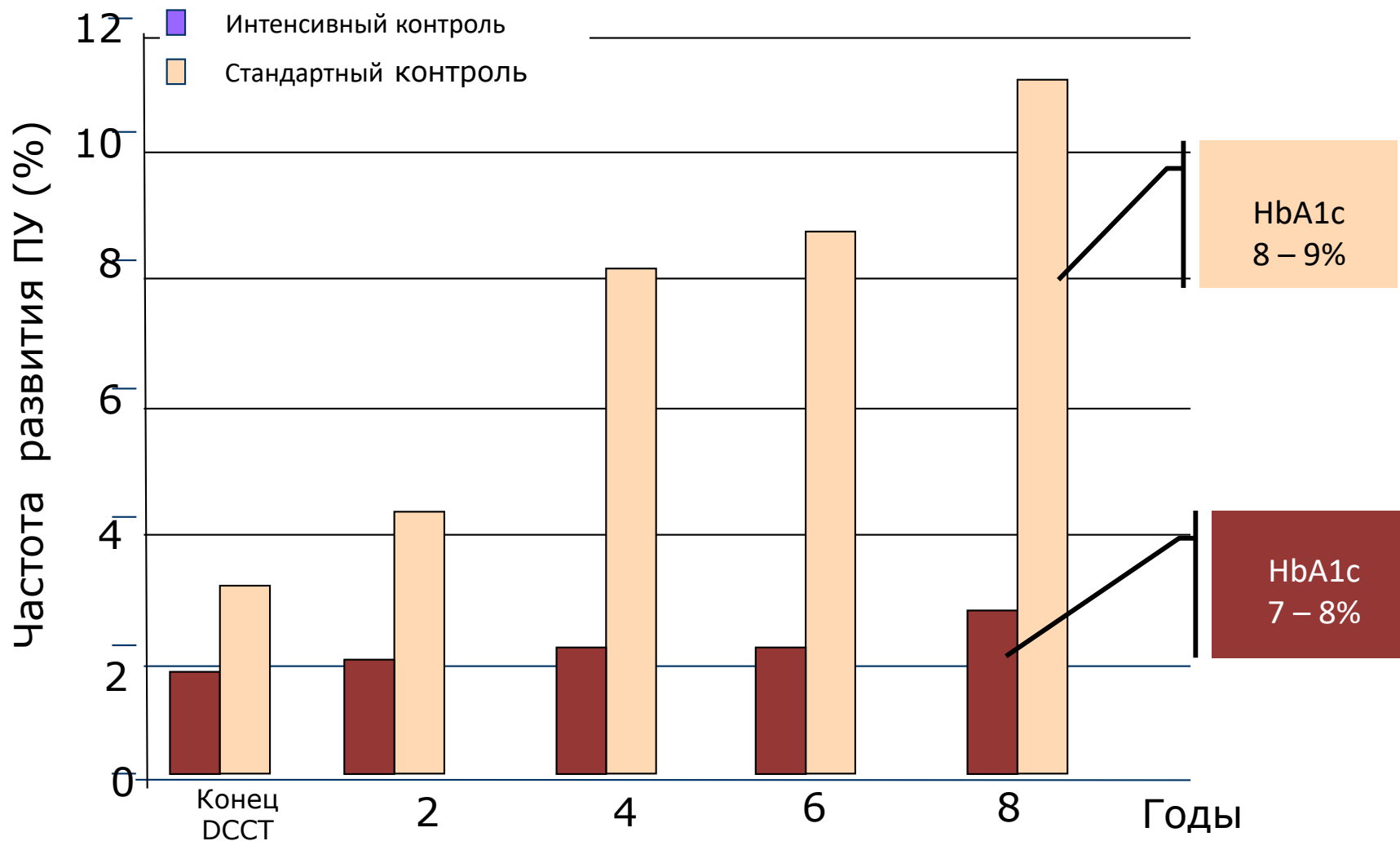
■ Сердечно-сосуд.

ВКЛАД ГИПЕРГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ ДН (DCCT - 1982–1993 гг.)

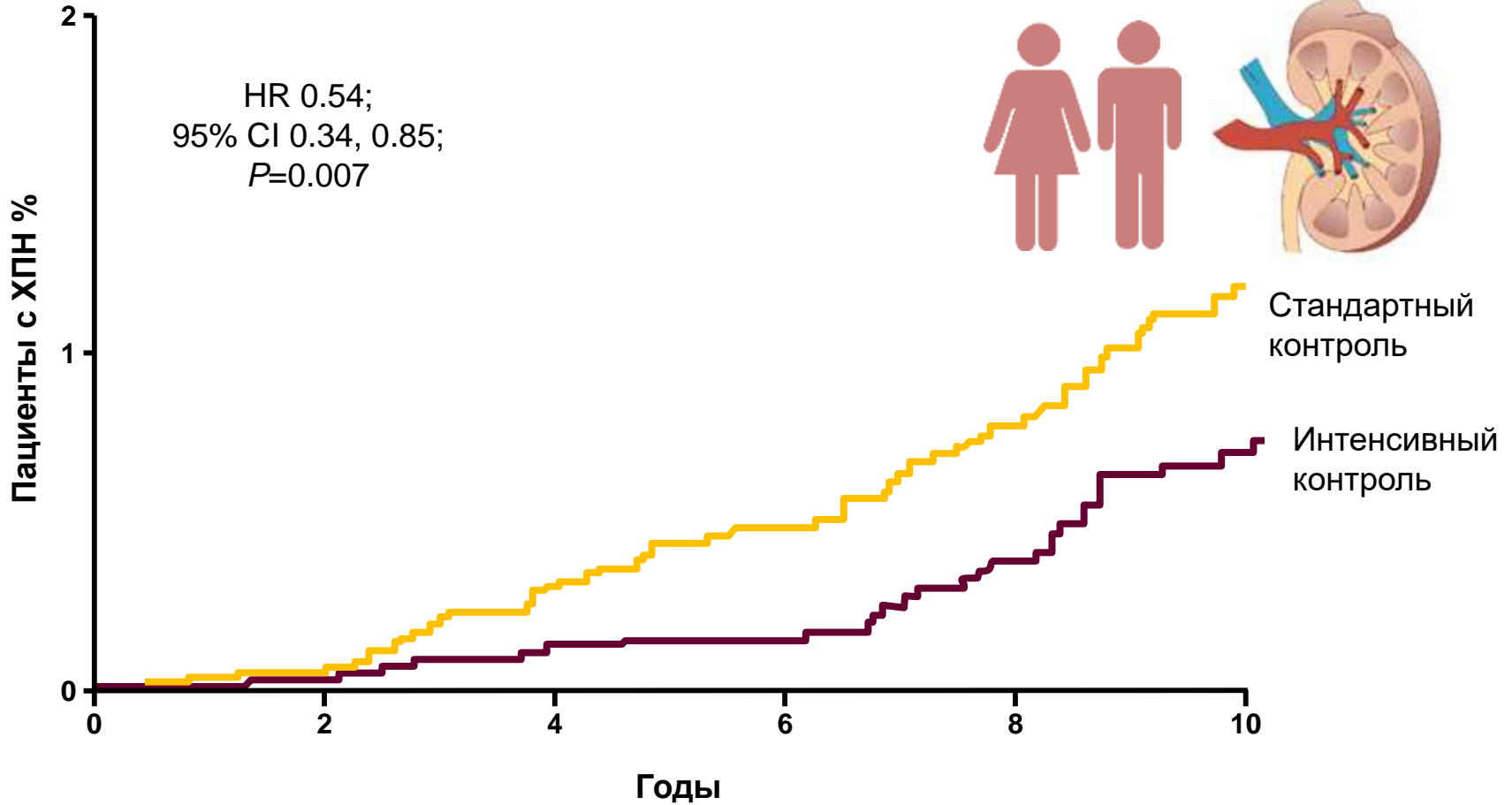
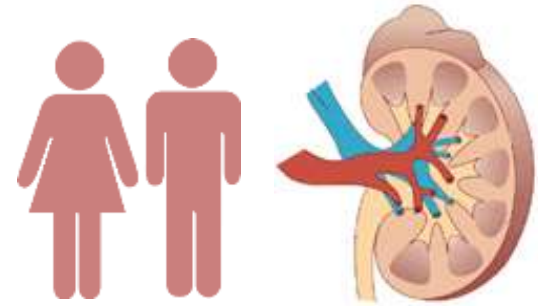


ВКЛАД ГИПЕРГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ ДН (DCCT – EDIC)

Частота развития ПРОТЕИНУРИИ (8 лет наблюдения после DCCT)

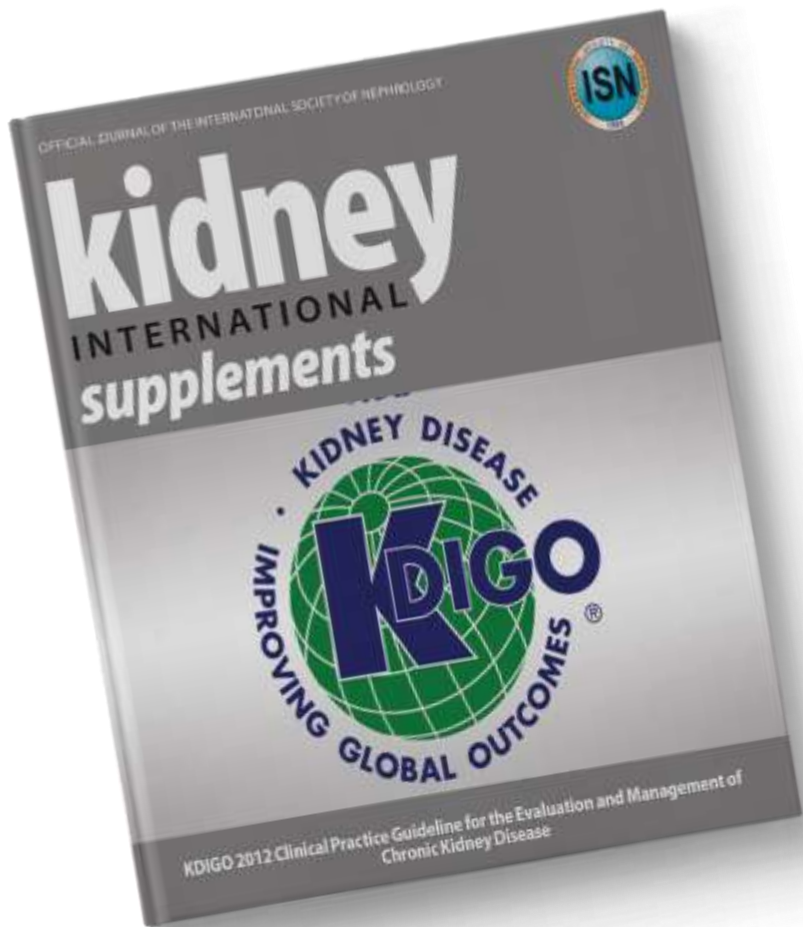


ИНТЕНСИВНЫЙ ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХБП ПРИ СД (ADVANCE-ON)



На рубеже 20-21 веков на основании результатов рандомизированных клинических исследований изменились цели в управлении СД: не только интенсивное лечение для достижения целевых уровней гликемии, но и контроль сердечно-сосудистого риска.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХБП



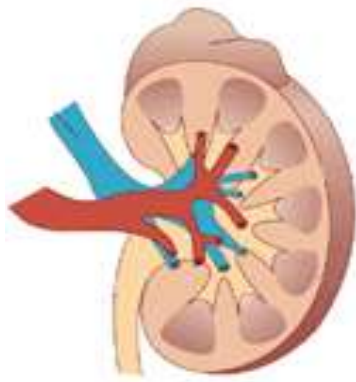
- Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска кардиоваскулярной патологии (1A)
- Для пациентов с СД и ХБП гликемический контроль должен быть частью мультимодальной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска с использованием иАПФ, или БРА, статинов, антиагрегантов

СОЧЕТАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ И АД НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ПОЧЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

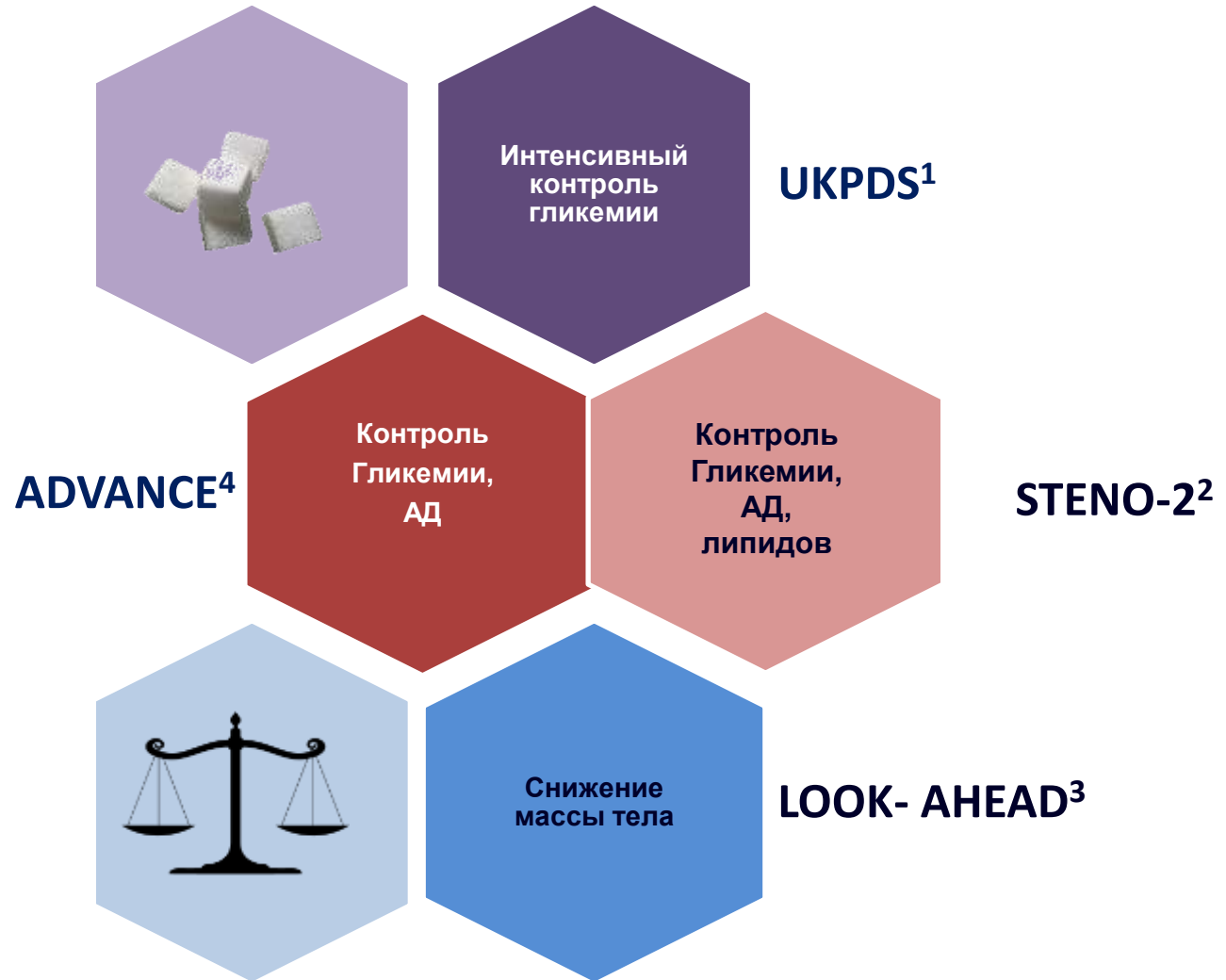
Конечные точки (снижение риска)	Контроль HbA1c	Контроль АД	Контроль HbA1c + АД
Все случаи смерти	7% (нд)	14%	18%
СС смерть	12% (нд)	18%	24%
Почечные осложнения	21%	21%	33%

Одновременный интенсивный контроль HbA1c и АД снизил СС смертность на 24%,
относительный риск развития и прогрессирования ДН на 33%

МНОГОФАКТОРНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП И ССО У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



Пациенты
с СД 2 типа



1. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837-53

3. Wing RG et al. Diabetes Care 2011;34 (7):1481-1486

2. Gaede P, et al N Engl J Med 2008, 358:508-91

3. The ADVANCE Collaborative Group. Engl J Med. 2008; 358;24:2560-2572

ФАКТОРЫ РИСКА И ЦЕЛИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК/ССО

Гликемия

- Индивидуальные цели по HbA_{1c} , но в целом $\sim 7\%$ ¹
- На диализе $HbA_{1c} < 8,0\%$ ¹

АД

- При наличии ХБП-А3 у пациентов любого возраста АД $< 130/85$ мм рт. ст. , но $> 120/70$ мм рт. ст. ¹
- ХБП-С5 АД $< 140/90$ мм рт. ст. ¹

иАПФ/
БРА

- Предлагаются при АУ (30-299 мг/сут) (В) ¹
- Рекомендуются при АУ > 300 мг/сут и/или при установленной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (А) ¹
- Не рекомендуются для первичной профилактики ХБП для пациентов с СД при нормальных АД , АУ (< 30 мг/сут) и СКФ (В) ¹

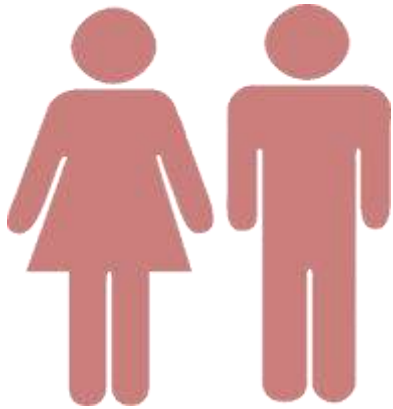
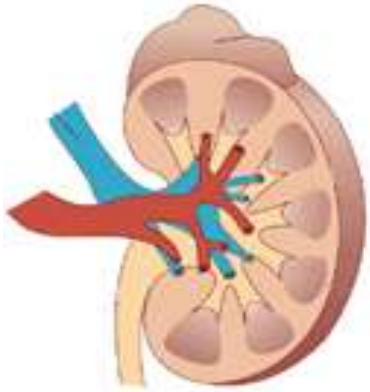
Липиды

- Рекомендуется снижение липидов для снижения риска ССЗ²
- Назначение статинов не рекомендуется для большинства пациентов, уже находящихся на ГД, за исключением пациентов с недавно перенесенным ИМ или большой ожидаемой продолжительностью жизни (аргументы в пользу приема) ²
- У пациентов, уже получавших статины на момент начала диализа, предлагается эту терапию продолжать²



1. «Алгоритмы спец. мед. помощи больным СД» 8-ой выпуск. Сахарный диабет 2017; 20(1S): 1-112
2. Клинические практические рекомендации KDIGO по ведению дислипидемии у пациентов с ХБП. Нефрология и диализ 2015 ; 17 (4): 371-417

ОСОБЕННОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА С ХБП



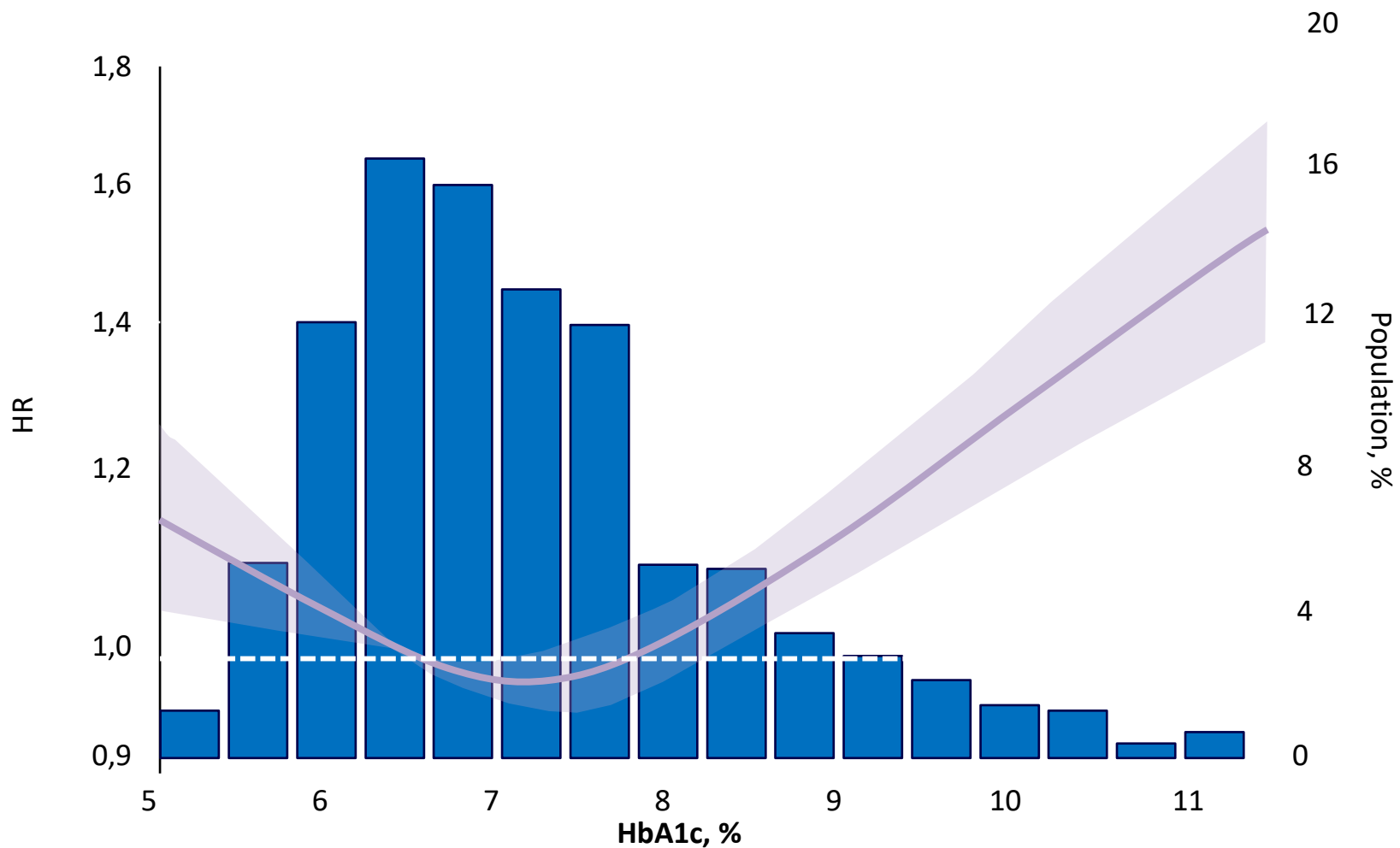
**Пациенты
с СД 2 типа**

Медикаментозное лечение больных СД с ХБП должно быть подобрано так, чтобы при эффективном снижении гликемии избежать отрицательных воздействий, таких как гипогликемия и увеличение веса, задержка жидкости

Оптимально использование групп сахароснижающих препаратов с множественными негликемическими эффектами – нефро - и кардиопротективными свойствами

Стадии ХБП оказывают влияние на выбор препарата, а также его дозировку

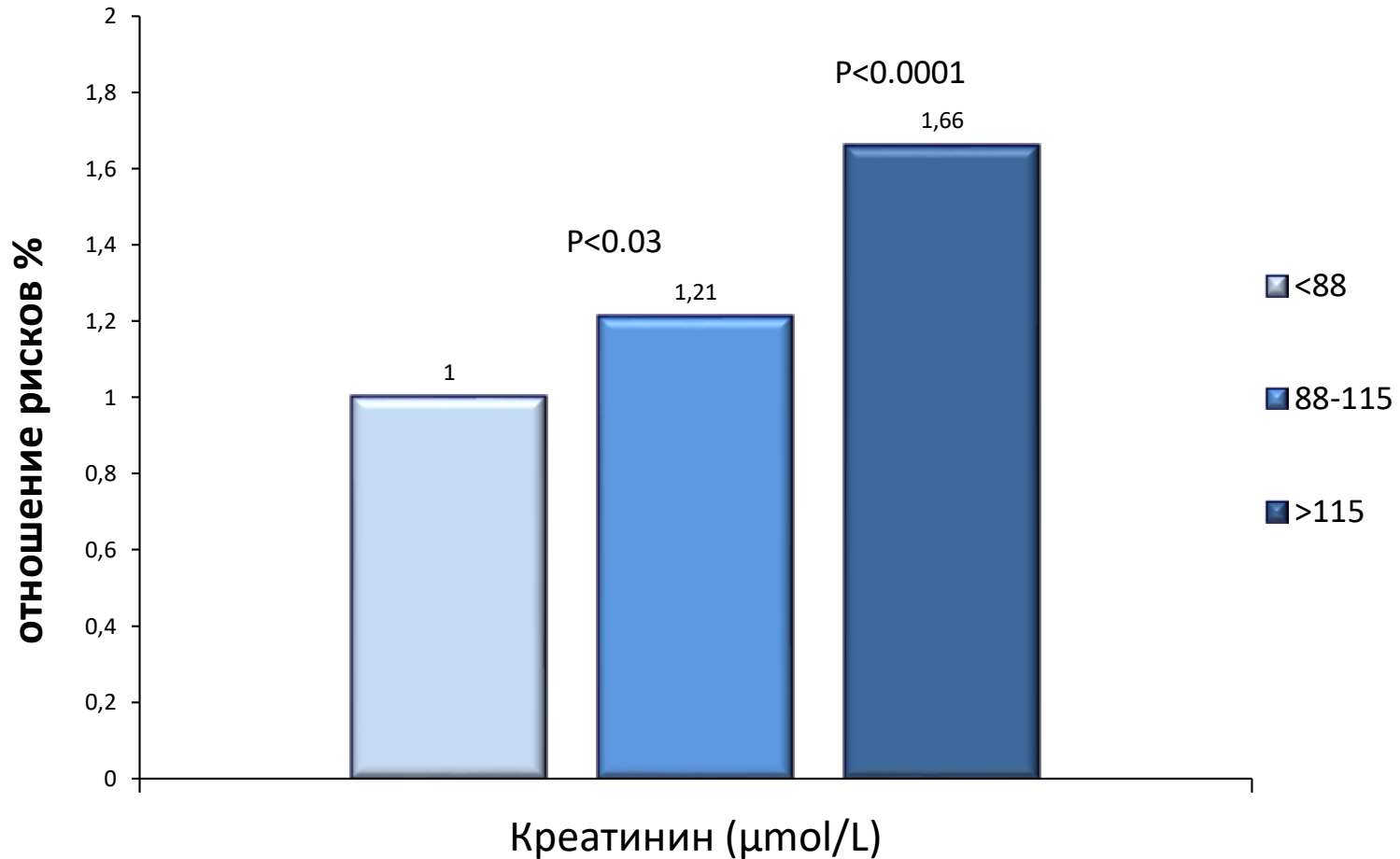
ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ HbA1C И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СД И ХБП (n=23296)



Shurraw S. et al. Arch Intern Med 2011;171:1920-1927

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОВЫШАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

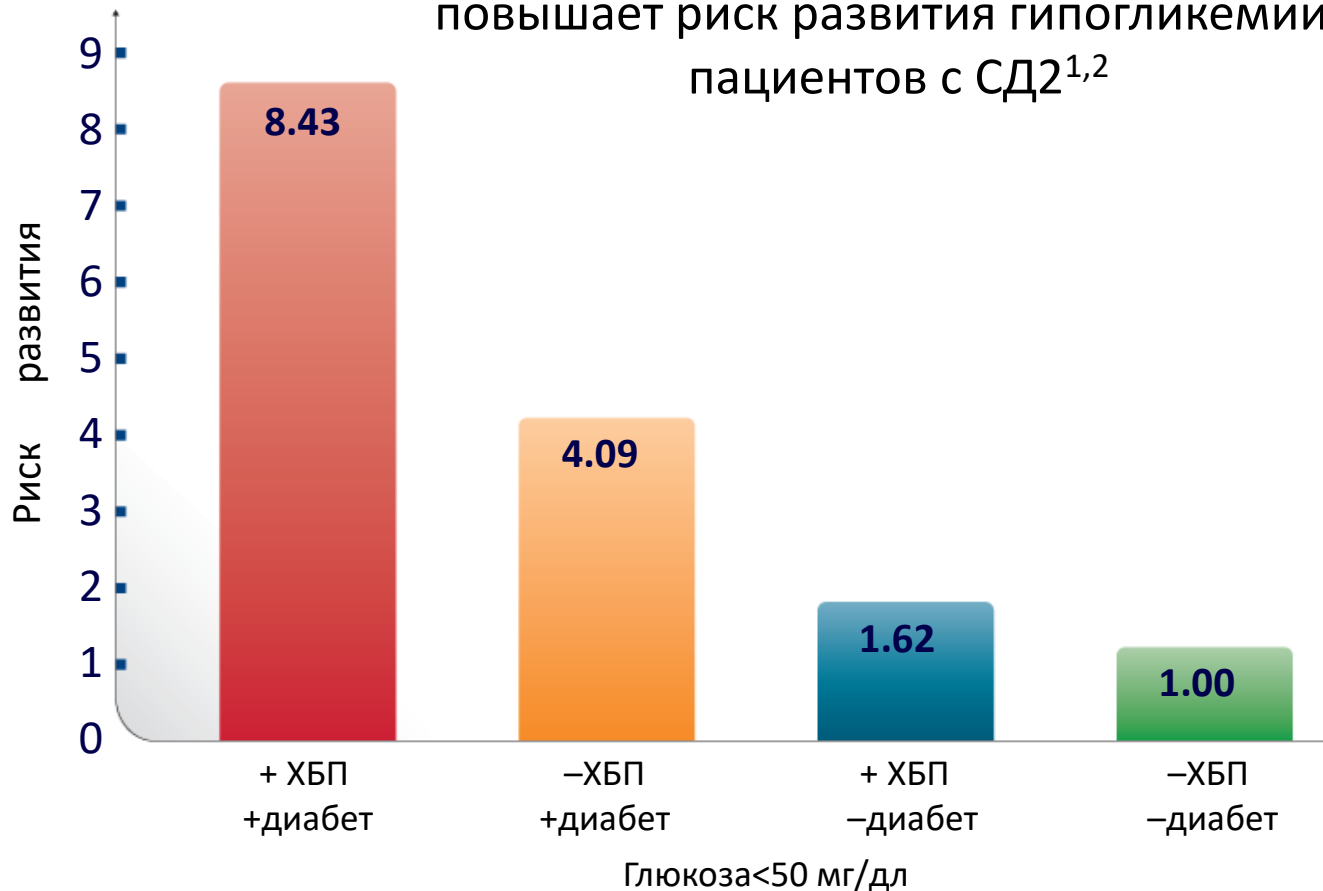
Post hoc epidemiological analysis of ACCORD study



Miller ME, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b5444

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОВЫШАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Нарушение функции почек существенно повышает риск развития гипогликемии у пациентов с СД²^{1,2}



74% всех случаев тяжелой гипогликемии, вызванной приемом препаратов сульфонилмочевины, приходится на пациентов с почечной недостаточностью³

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ У БОЛЬНЫХ СД С ПРОДВИНУТЫМИ СТАДИЯМИ ХБП



НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОВ

■ В экспериментальных моделях ДН инкретины тормозят рост альбуминурии и снижение функции почек. Механизмы их протективного действия включают:

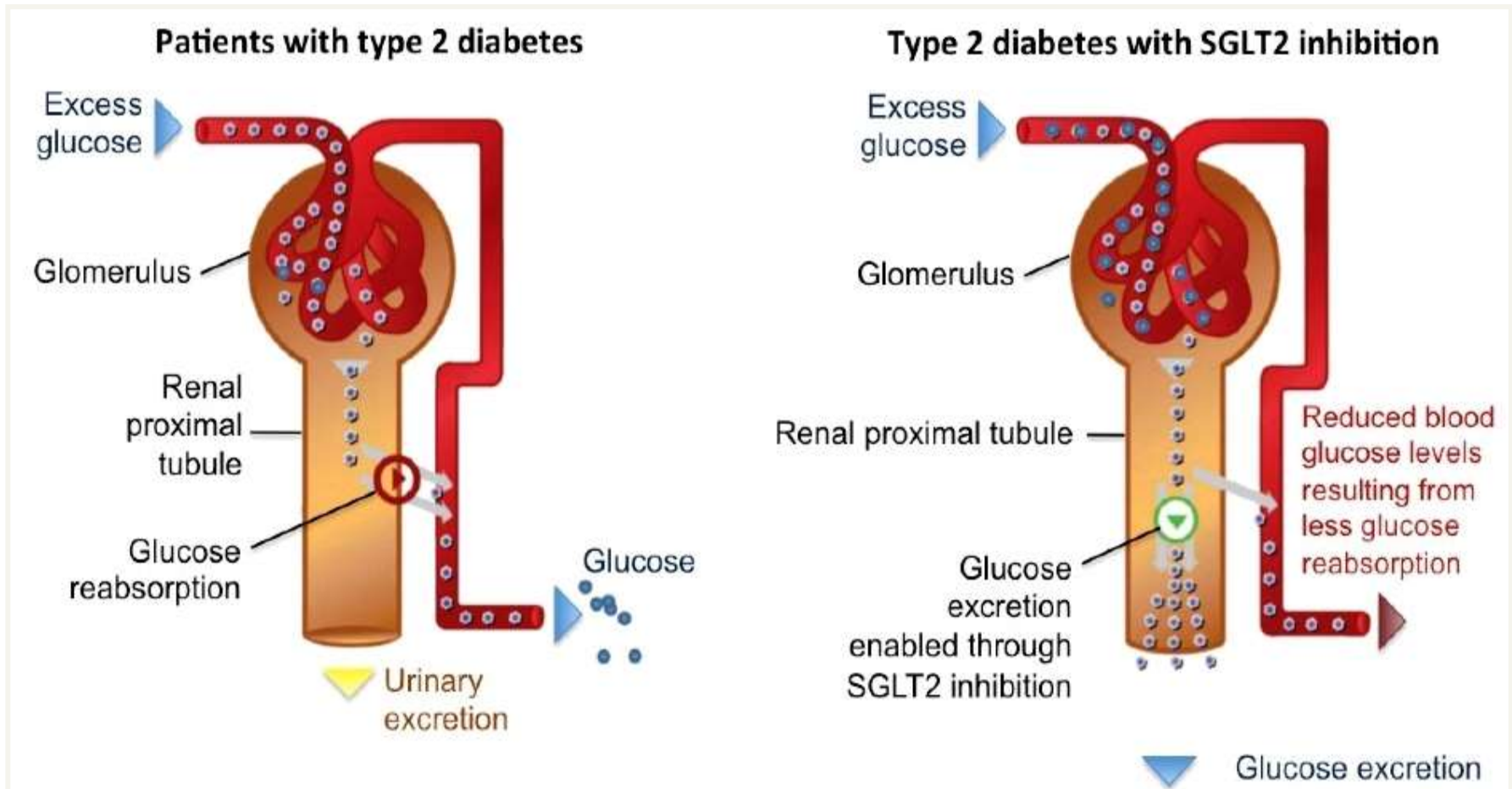
- увеличение экскреции натрия,
- подавление воспалительных и фиброгенных сигнальных путей,
- подавление окислительного стресса
- подавление апоптоза тубулярных эпителиоцитов и подоцитов.

Фактор риска ДН	Ожирение/ИР	Дислипидемия	САД/ДАД	Альбуминурия
идПП4	↔/↓	↓	↓	↓
аГПП1	↓/↓	↓	↓↓	○

ПРИМЕНЕНИЕ ИНКРЕТИНОВ (ИНГИБИТОРОВ ДПП-4 И АГОНИСТОВ ГПП-1) ПРИ ХБП

ПРЕПАРАТ	СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
ИНГИБИТОРЫ ДПП-4			
СИТАГЛИПТИН	100 мг в день	Редукция дозы 50%	Редукция дозы 75%
ВИЛДАГЛИПТИН	50 мг 2 раза	Редукция дозы 50%	Редукция дозы 50%
ЛИНАГЛИПТИН	5 мг в день	Без изменений	Без изменений
САКСАГЛИПТИН	5 мг в день	Редукция дозы 50%	Редукция дозы 50%
АЛОГЛИПТИН	25 мг в день	Редукция дозы 50%	Редукция дозы 50%
АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1			
ЭКЗЕНАТИД	5-10 мкг 2 раза в день	Осторожно	Не рекомендуется
ЭКЗЕНАТИД	2 мг 1 раз в неделю	Не рекомендуется	Не рекомендуется
ЛИРАГЛУТИД	1,2 – 1,8 мг в день	Осторожно	Не рекомендуется
ЛИКСИЗЕНАТИД	20 мкг в день	Осторожно	Не рекомендуется

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА (SGLT-2).



- Ингибиторы SGLT-2 предотвращают реабсорбцию натрия и глюкозы в почке, что приводит к выраженной глюкозурии и снижению уровня глюкозы в плазме.
- Оказывают позитивные негликемические эффекты

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОБРАТНОЙ ТУБУЛОГЛОМЕРУЛЯРНОЙ СВЯЗИ У БОЛЬНЫХ СД ПРИ ПРИМЕНЕНИИ И-SGLT2

Ослабление обратной тубуло-гломерулярной связи

Вазодилатация афферентной артериолы

Повышенная фильтрация

Уменьшение поступления Na^+ к macula densa

Повышение Na^+ / глк реабсорбции

SGLT2

Восстановление обратной тубуло-гломерулярной связи

Констрикция афферентной артериолы

Нормализация фильтрации

Увеличение поступления Na^+ к macula densa

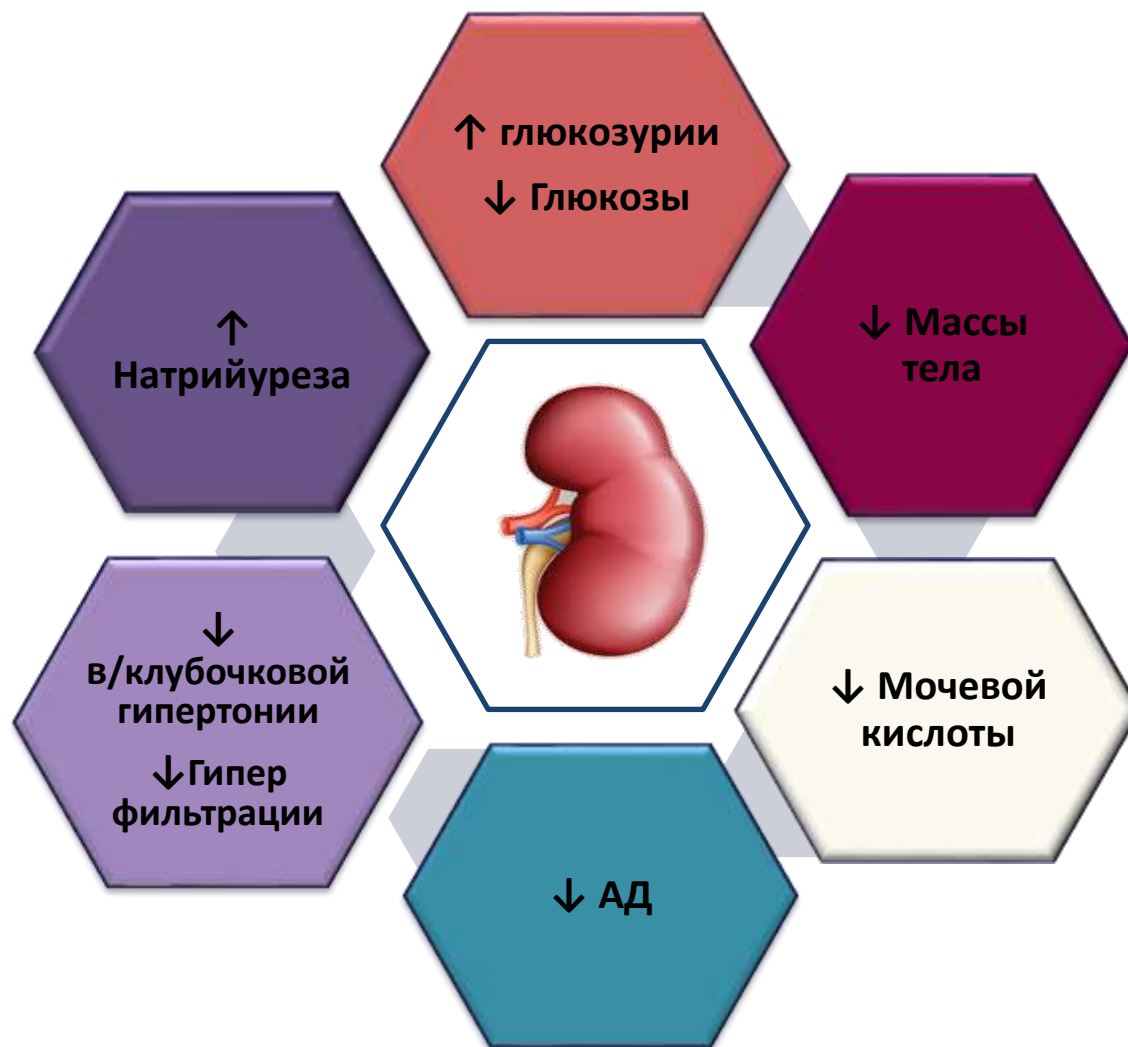
1
Ингибирование SGLT2 в проксимальном канальце

Na^+ Глк

Гиперфильтрация на ранней стадии ДН

Блокада SGLT2 уменьшает гиперфильтрацию через восстановление обратной тубуло-гломерулярной связи

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2



1. Inzucchi S.E., et al. Diab Vasc Dis Res 2015;12:90–100;
2. Majewski C. et al. Diabetes Care. 2015; 38:429-430.
3. Cherney D.Z. et al. Cardiovascular Diabetology. 2014, 13:1-8.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 У БОЛЬНЫХ СД НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХБП

ПРЕПАРАТ	СТАДИЯ ХБП
ДАПАГЛИФЛОЗИН (ФОРСИГА) 10 мг/сут	С 1-2 (СКФ до 60 мл/мин)
ЭМПАГЛИФЛОЗИН (ДЖАРДИНС) 25 мг/сут	С1-3а (СКФ до 45 мл/мин)
КАНАГЛИФЛОЗИН (ИНВОКАНА) 100-300 мг/сут	С1-3а (СКФ до 45 мл/мин)

«Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД»
под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестаковой. 8-й выпуск, 2017 г.

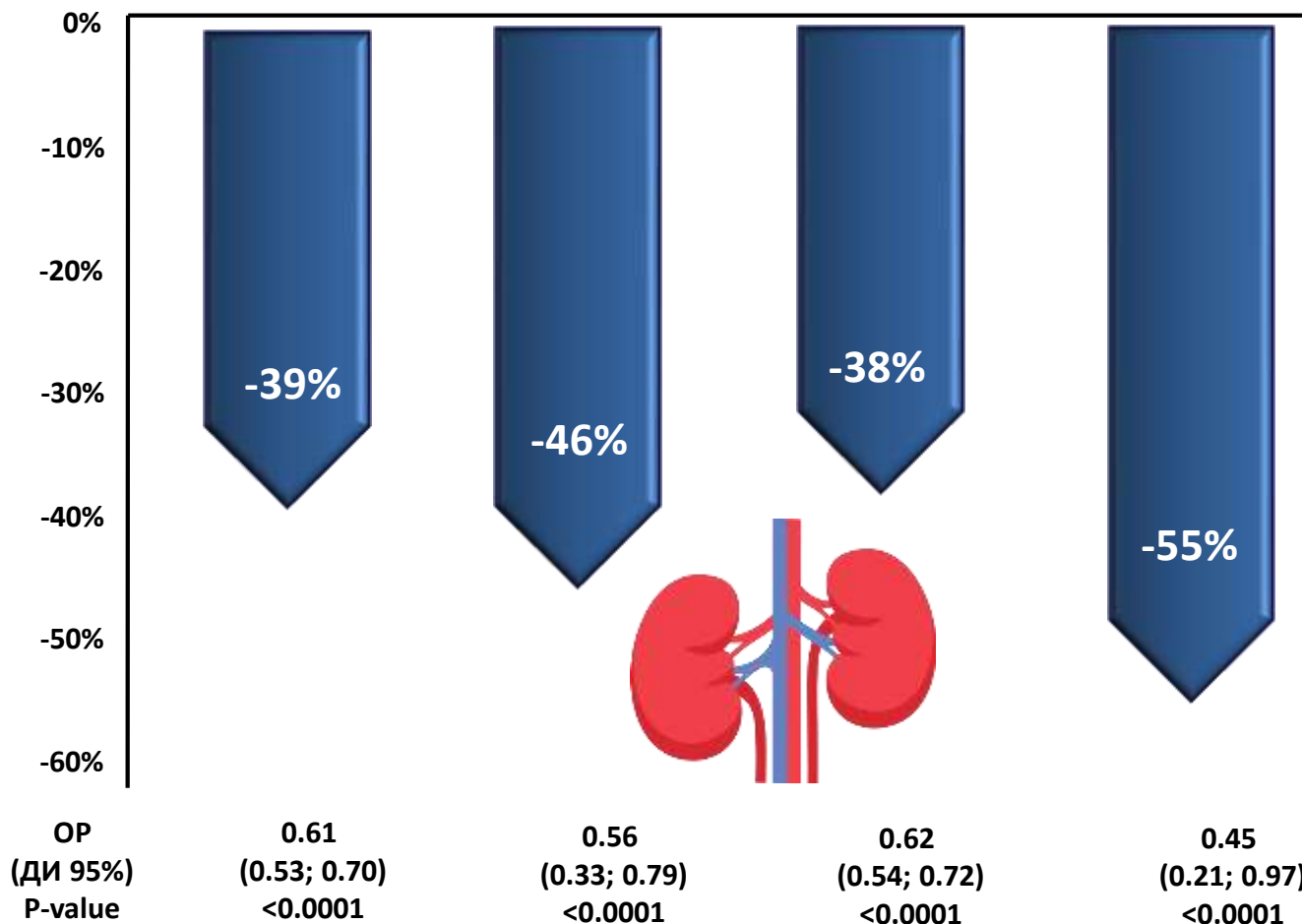
ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ В ИТОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ EMPA-REG

Впервые выявленная ХБП или прогрессирующее ухудшение функции почек

Впервые выявленная макроальбуминурия

Удвоение сывороточного креатинина

Случаи терминальной стадии ХБП



ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Подтвержденные сердечно-сосудистые заболевания ¹ (кроме сердечной недостаточности)	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин²) • аГПП-1 (лираглутид) 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • СМ • иДПП-4 • аГПП-1 • иНГЛТ-2³ • ТЗД • акарбоза • инсулины 	<ul style="list-style-type: none"> • СМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин²) 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • иДПП-4 • аГПП-1 • иНГЛТ-2³ • акарбоза • инсулины (осторожность на старте) 	<ul style="list-style-type: none"> • СМ(глибенкламид) • ТЗД • иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1-3а (СКФ \geq 45 мл/мин/1,73 м ²)	<ul style="list-style-type: none"> • иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин²) • СМ (гликлазид МВ) • аГПП-1 (лираглутид) 	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • СМ • ТЗД • иДПП-4 • аГПП-1 • иНГЛТ-2³ (дапаглифлозин не рекомендован при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) • инсулины • акарбоза 	<ul style="list-style-type: none"> • СМ(глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
ХБП С 3б-5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		<ul style="list-style-type: none"> • иДПП-4 • инсулины 	<ul style="list-style-type: none"> • СМ(глибенкламид) • метформин • иНГЛТ-2 • аГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • ТЗД • акарбоза • иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> • метформин • аГПП-1 • иНГЛТ-2 	<ul style="list-style-type: none"> • иДПП-4 • акарбоза 	<p>Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта)</p> <ul style="list-style-type: none"> • СМ • ТЗД • инсулины



Спасибо за внимание!