

XV



- Первый МГМУ имени И.М.Сеченова
Кафедра нефрологии и гемодиализа
института профессионального образования

профессор БОБКОВА И.Н.

СОВРЕМЕННАЯ

XV

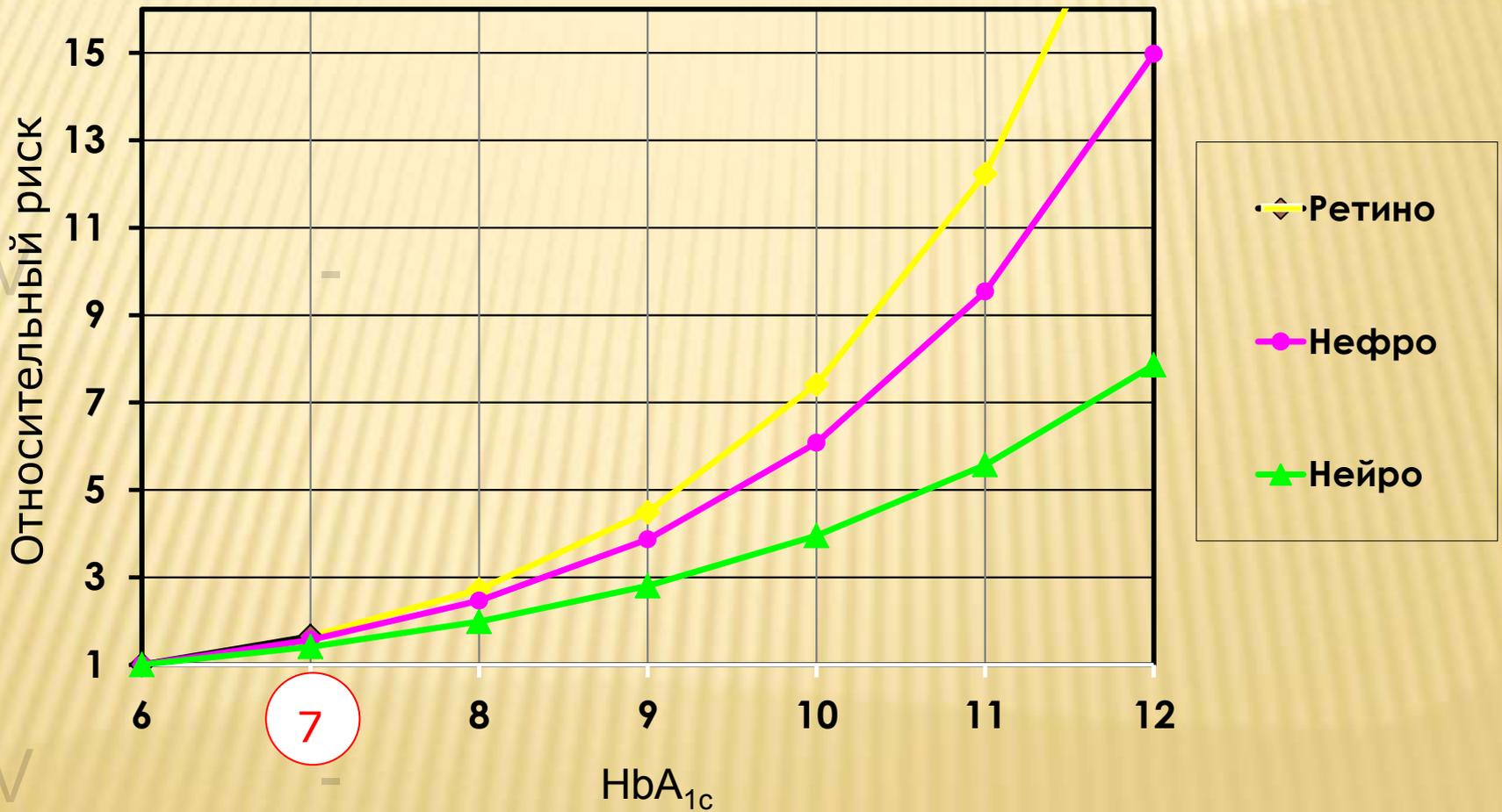
**САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХБП:
АКЦЕНТ НА НЕФРО- И КАРДИОПРОТЕКИВНЫЕ
ЭФФЕКТЫ**

XV

- XV Северо-Западная нефрологическая школа
- Петергоф , 8-10 июня 2016 г.

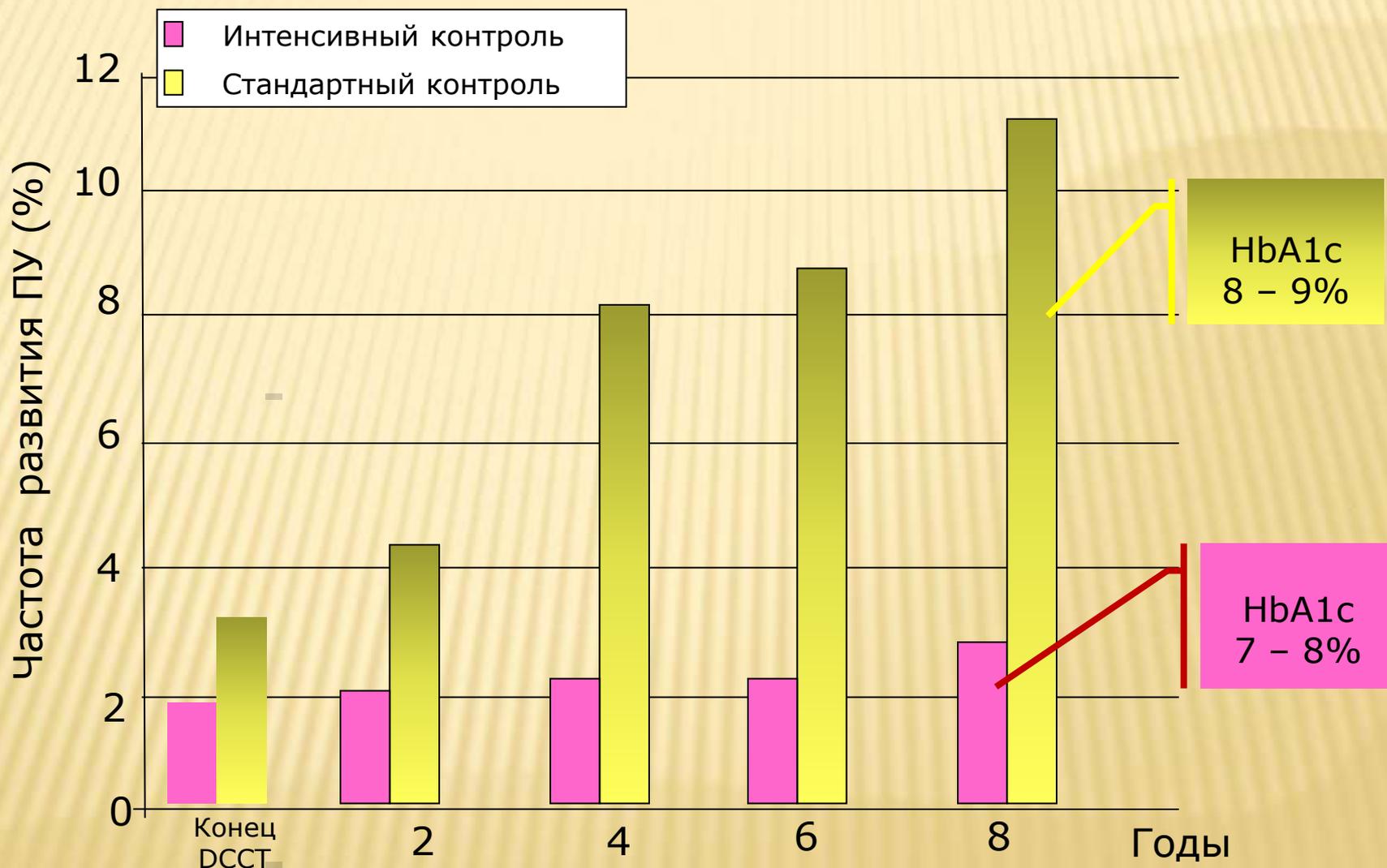
ВКЛАД ГИПЕРГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ ДН (DCCT)

СД типа 1



ВКЛАД ГИПЕРГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ ДН (DCCT – EDIC)

Частота развития ПРОТЕИНУРИИ (8 лет наблюдения после DCCT)



АЛГОРИТМ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ВЫБОРА ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ HbA1c У БОЛЬНЫХ СД

	ВОЗРАСТ		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риска тяжелой гипогликемии	< 7 %	< 7,5%	< 8%

«Алгоритмы спец. мед. помощи больным СД»
под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестаковой 2013 г.

ТРУДНОСТИ КОМПЕНСАЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА ВЫРАЖЕННЫХ СТАДИЯХ ХБП

- Увеличен риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов.
- Нарушена функция автономной нервной системы (Отсутствует распознавание гипогликемий)
- Уменьшена достоверность HbA1c как показателя компенсации углеводного обмена из-за сопутствующей анемии, уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ДОПУСТИМЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ДН.

XV

XV

XV

ПРЕПАРАТЫ		СТАДИЯ ХБП
• Метформин#	Бигуаниды	• 1 – 3а При отсутствии других противопоказаний
• Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	Препараты сульфонилмочевины	• 1 – 2
• Гликлазид и гликлазид МВ		• 1 – 4* Коррекция дозы на 4 ст
• Глимепирид		• 1 – 3* Коррекция дозы на 3 ст
• Гликвидон		• 1 – 4
• Глипизид и глипизид ГИТС		• 1 – 4
• Репаглинид		Глиниды
• Натеглинид -		• 1 – 3* Коррекция дозы на 3 ст.
• Пиоглитазон	Глитазоны	• 1 – 4
• Росиглитазон		• 1 – 4
• Ситаглиптин	Ингибиторы ДПП-4	• 1 – 5* Коррекция дозы на 4-5 ст
• Видаглиптин		• 1 – 5* Коррекция дозы на 4-5 ст
• Саксаглиптин		• 1 – 5* Коррекция дозы на 4-5 ст
• Линаглиптин		• 1 – 5
• Эксенатид	Агонисты рецепторов ГПП-1	• 1 – 3а
• Лираглутид		• 1 – 3а
• Акарбоза -	Ингибитор альфа-глюкозидазы	• 1 – 3а
• Инсулины		• 1 – 5* Коррекция дозы на 4-5 ст

НЕИНСУЛИНОВЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД

Группа	Препараты	Клеточные эффекты	Основной механизм действия	Достоинства	Недостатки
Бигуаниды	Метформин	Активация АМФ-киназы и других киназ, ингибирование дыхательного комплекса 2 в митохондриях	↓ продукции глюкозы печенью, ↓ печеночной ИР	Вес – нейтрален Нет гипогликемий ↓ риска сердечно-сосудистых событий	Гастроинтестинальные ПЭ: диарея, метеоризм Дефицит витамина В12 (анемия) Требует осторожности при гипоксических состояниях (лактатацидоз)
ПСМ	Глибенкламид Гликлазид Гликвидон Глимепирид	Закрытие КАТР-каналов на мембранах клеток	↑ секреции инсулина	↓ микрососудистого риска	↑ веса, гипогликемии, нарушение ишемического preconditionирования
Глиниды	Репаглинид Натеглинид	Закрытие КАТР-каналов на мембранах клеток	↑ секреции инсулина	↓ variability гликемии	↑ веса, гипогликемии, нарушение ишемического preconditionирования
Глитазоны	Пиоглитазон Росиглитазон	Активация нуклеарного транскрипционного фактора PPAR-γ —	↑ чувствительности к инсулину	Нет гипогликемий ↓ триглицеридов ↑ ХС-ЛПВП (ПИО) ↓ риска сердечно-сосудистых событий? (ПИО)	↑ веса, отеки/СН, переломы костей, ↑ ХС-ЛПНП (росиглитазон), ↑ риска ИМ (росиглитазон), анемия

■ Традиционные пероральные сахароснижающие препараты не имеют идеального профиля эффективности и безопасности и, следовательно, не обеспечивают длительный контроль гликемии даже при комбинированном применении без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, негативного влияния на сердце, почки, печень, сохранения секреторной функции β -клеток.

■ Создание новых групп противодиабетических препаратов с множественными негликемическими эффектами существенно усложняет для практикующих врачей выбор терапии каждого конкретного больного, но в то же время позволяет сделать его максимально оптимальным.

СОВРЕМЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ СД 2 – ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ С ИНКРЕТИНОВЫМ ЭФФЕКТОМ

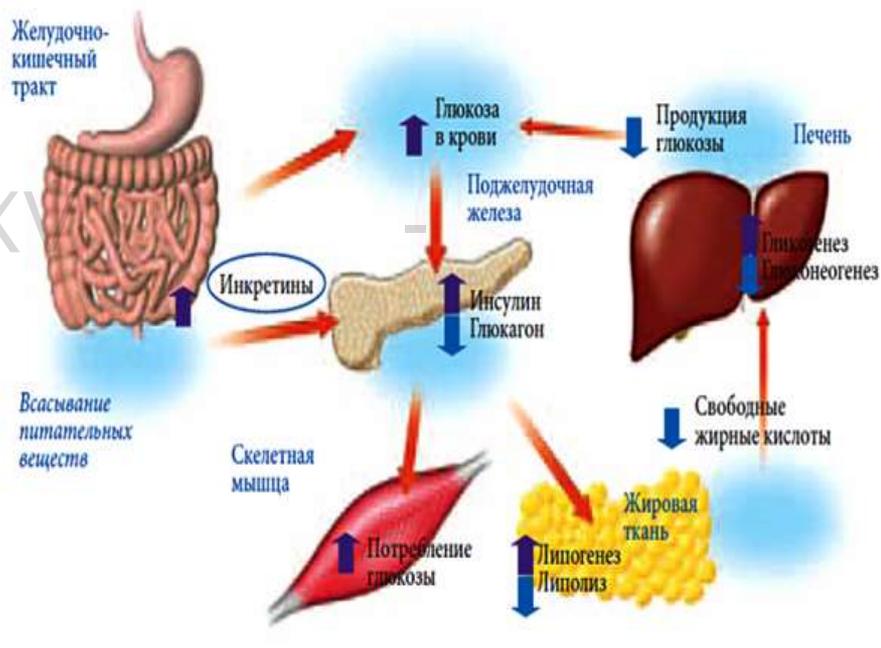


▪ «Инкретиновый» эффект впервые описан в 1960-х годах в эксперименте. После приема глюкозы с пищей наблюдалось более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое отмечается после в/в инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением уровня глюкозы в крови (M.Perley. *J Clin Invest.* 1967; 46(12): 1954-1962)

▪ 70% секреции инсулина после нагрузки глюкозой связаны с эффектом инкретин

▪ Эффект инкретин обусловлен гормонами, вырабатываемыми в кишечнике

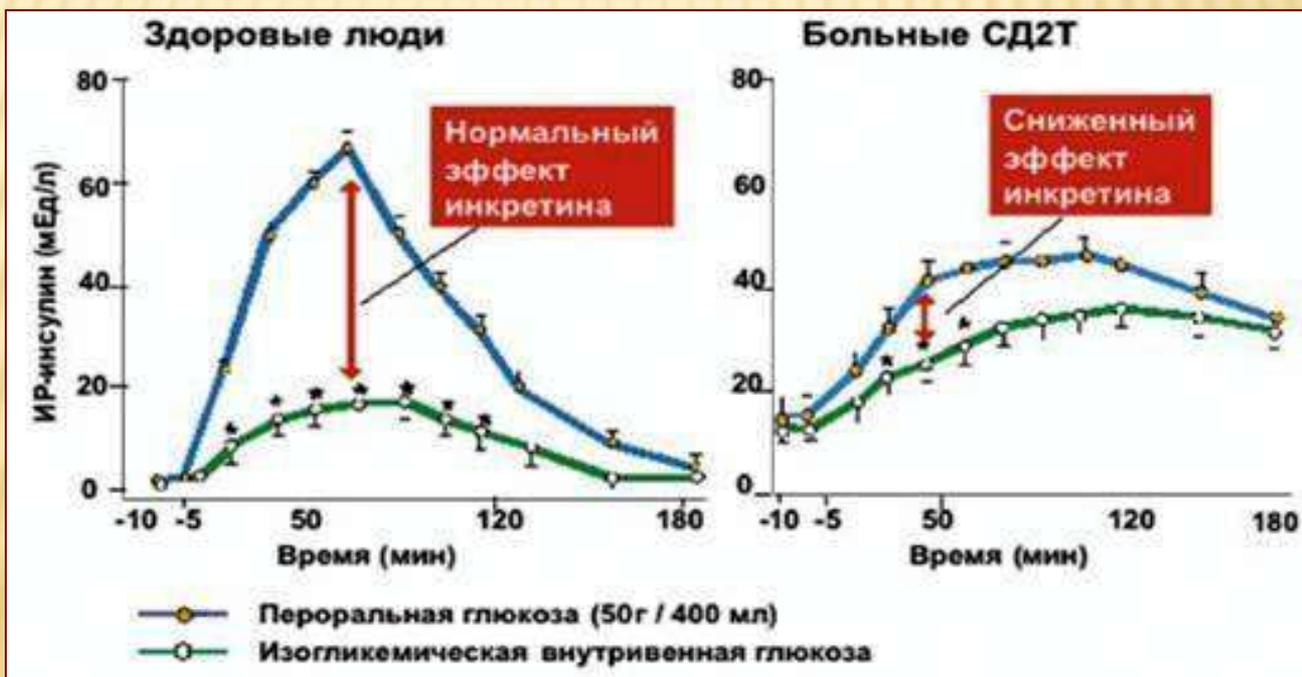
XV - ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 (ГПП1)



- Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина
- Способствует увеличению β -клеток
- Подавляет секрецию глюкагона после приема пищи, ограничивая продукцию глюкозы печенью и постпрандиальные колебания уровня глюкозы
- Замедляет опорожнение желудка, модулируя высвобождение питательных веществ для всасывания и ограничивая постпрандиальные колебания уровня глюкозы
- Снижает количество потребляемой пищи и массу тела

ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

- Секреция ГПП-1 у больных СД снижена
- Уменьшена чувствительность β -клеток к ГПП-1
- ГПП-1 быстро инактивируется дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4), еще не покинув кишечник, так как ДПП-4 присутствует на поверхности эндотелиальных клеток капилляров слизистой



XV -

XV

Рецептор ГПП-1 экспрессируется во многих органах, в том числе в почках - гломерулярных капиллярах и в стенке почечных сосудов (приносящей артериоле клубочков, междольковых и дугообразных артериях), а также в проксимальных почечных канальцах.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГПП-1 В ПОЧКАХ

Отдел нефрона	Эффект
Клубочки	Увеличение почечного кровотока *
	Увеличение СКФ *
	Уменьшение гиперфльтрации ■
Канальцы	Повышение экскреции натрия ■
	Повышение диуреза *
	Снижение реабсорбции бикарбоната *

* По экспериментальным данным

■ По клиническим данным

«Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты».

Сахарный диабет. 2016; 19(1): 53-63

СОСУДИСТЫЕ И ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГПП-1

Подавление апоптоза через активацию цАМФ, PIK-3, PKA, Akt	Цитопротекция
Активация гена гемоксигеназы (HO-1)	Уменьшение эндотелиальной дисфункции Увеличение активности NO NO-зависимая вазодилатация
Подавление гликоген-синтазы, киназы-3 β	Кардиопротекция
Экспрессия гена Nrf2	Улучшение продукции и использования энергии, антиоксидантной и противовоспалительной защиты
Активация PPAR- β и - δ	Ингибирование макрофагов и моноцитов Противовоспалительный эффект Подавление процессов атеросклероза
Снижение TNF α -опосредованной секреции PAI-1 в культуре эндотелиоцитов	NO-независимая вазодилатация
Снижает выделение H ⁺ , увеличивает выделение Na ⁺ , прямо влияя на Na ⁺ /H ⁺ -транспорт в проксимальных канальцах	Увеличение диуреза и натрийуреза в ответ на нагрузку натрием и гиперволемию

XV - ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ГПП-1

■ Назначение ДПП-4 ингибиторов:

ситаглиптин,
вилдаглиптин,
саксаглиптин,
линаглиптин,
алоглиптин
госоглиптин

■ Назначение агонистов ГПП-1:

миметики ГПП-1 (эксенатид)
аналоги ГПП-1 (лираглутид)

Агонист ГПП-1 / Ингибитор ДПП-4

Биохимические эффекты

Снижение гликемии

Увеличение экскреции натрия

Торможение синтеза фиброгенных факторов роста и компонентов ВКМ

Снижение синтеза медиаторов воспаления

Увеличение экспрессии eNOS

Ингибирование свободно-радикального окисления

Структурные эффекты

Снижение пролиферации мезангиоцитов

Уменьшение повреждения подоцитов

Подавление апоптоза клеток клубочков и канальцев

Уменьшение макрофагальной инфильтрации

Торможение развития фиброза клубочков

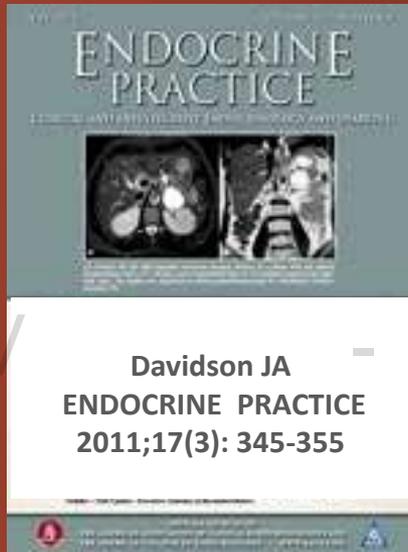
Торможение развития тубоинтерстициального фиброза

Функциональные эффекты

Замедление роста альбуминурии

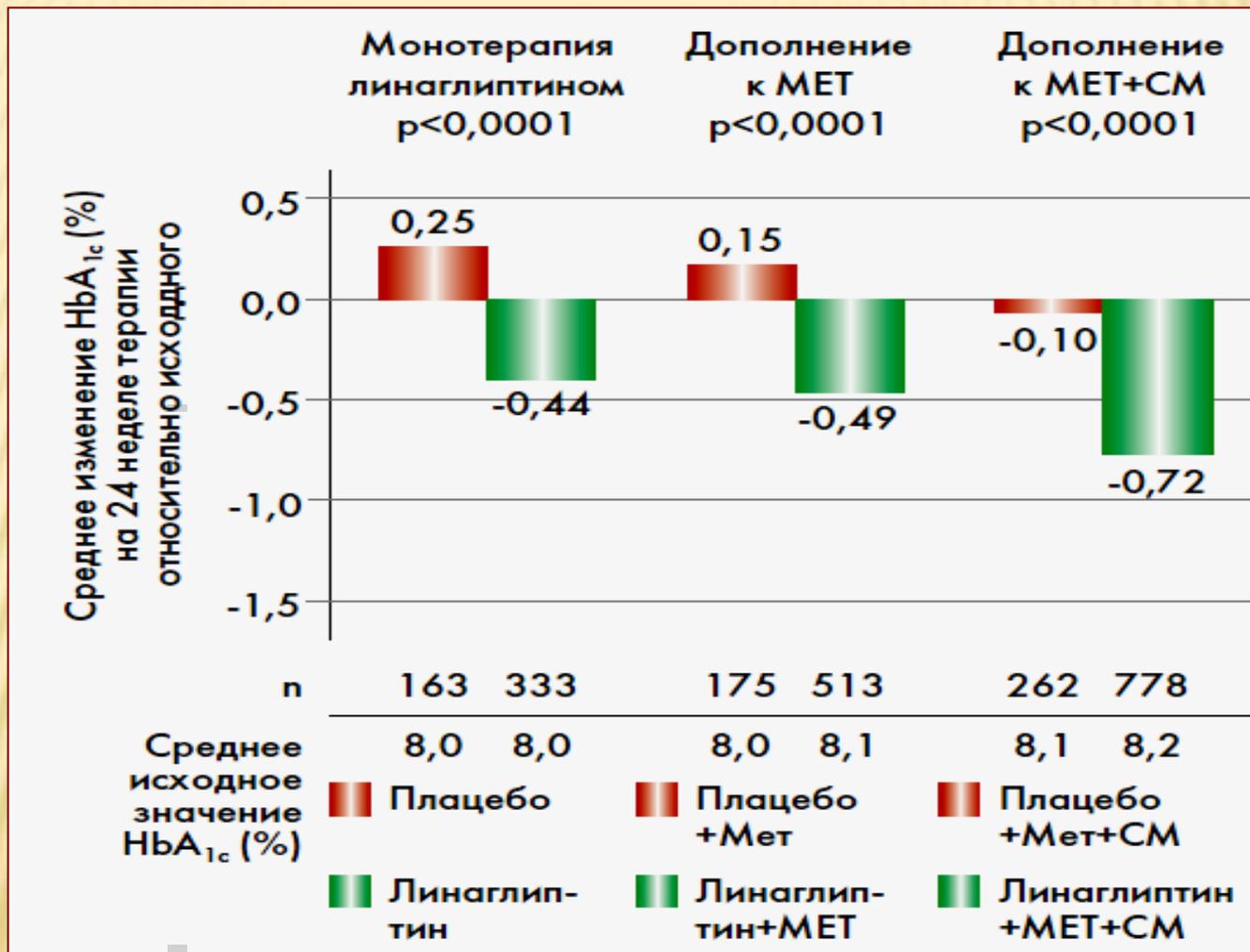
Замедление темпов снижения СКФ

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА АНАЛОГОВ ГПП-1. - КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

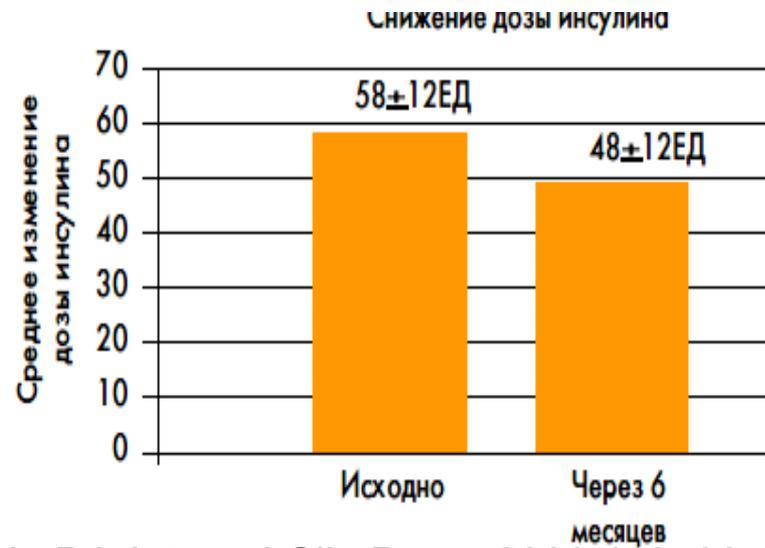


- Нефропротективные свойства аналогов ГПП-1, зафиксированные в экспериментальных моделях патологии почек, пока не получили убедительного подтверждения в клинических исследованиях
- В мета-анализе, объединившем результаты 6 исследований LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), различий в скорости снижения СКФ, динамике АУ, между группами ГПП-1 лираглутида и плацебо не выявлено.

ДИНАМИКА HbA_{1c} У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ И-ДДП4 ЛИНАГЛИПТИНОМ ИЛИ В СОЧЕТАНИИ С ОДНИМ ИЛИ ДВУМЯ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ.

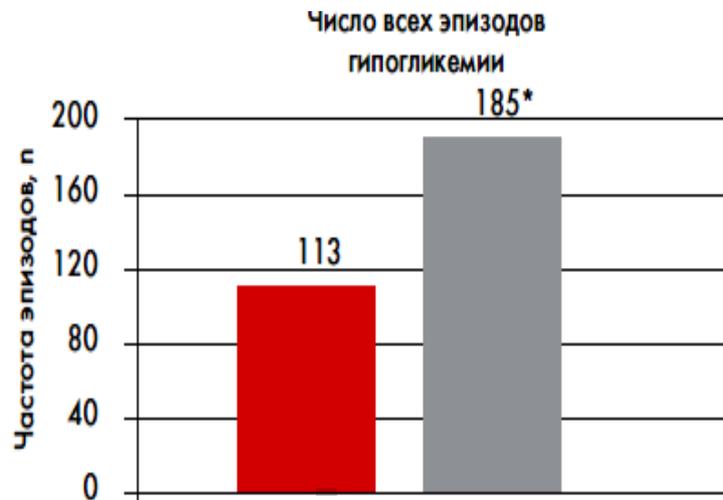


ДИНАМИКА HbA_{1c} И СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ ИНСУЛИНА ПРИ ДОБАВЛЕНИИ и-ДПП4 ВИЛДАГЛИПИНА (ГАЛВУС) К ИНСУЛИНУ



(Boyle PJ. Intern J Clin Pract. 2000;112: 39-44)

СНИЖЕНИЕ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИЙ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ и-ДПП4 ВИЛДАГЛИПИНА (ГАЛВУС) К ИНСУЛИНУ



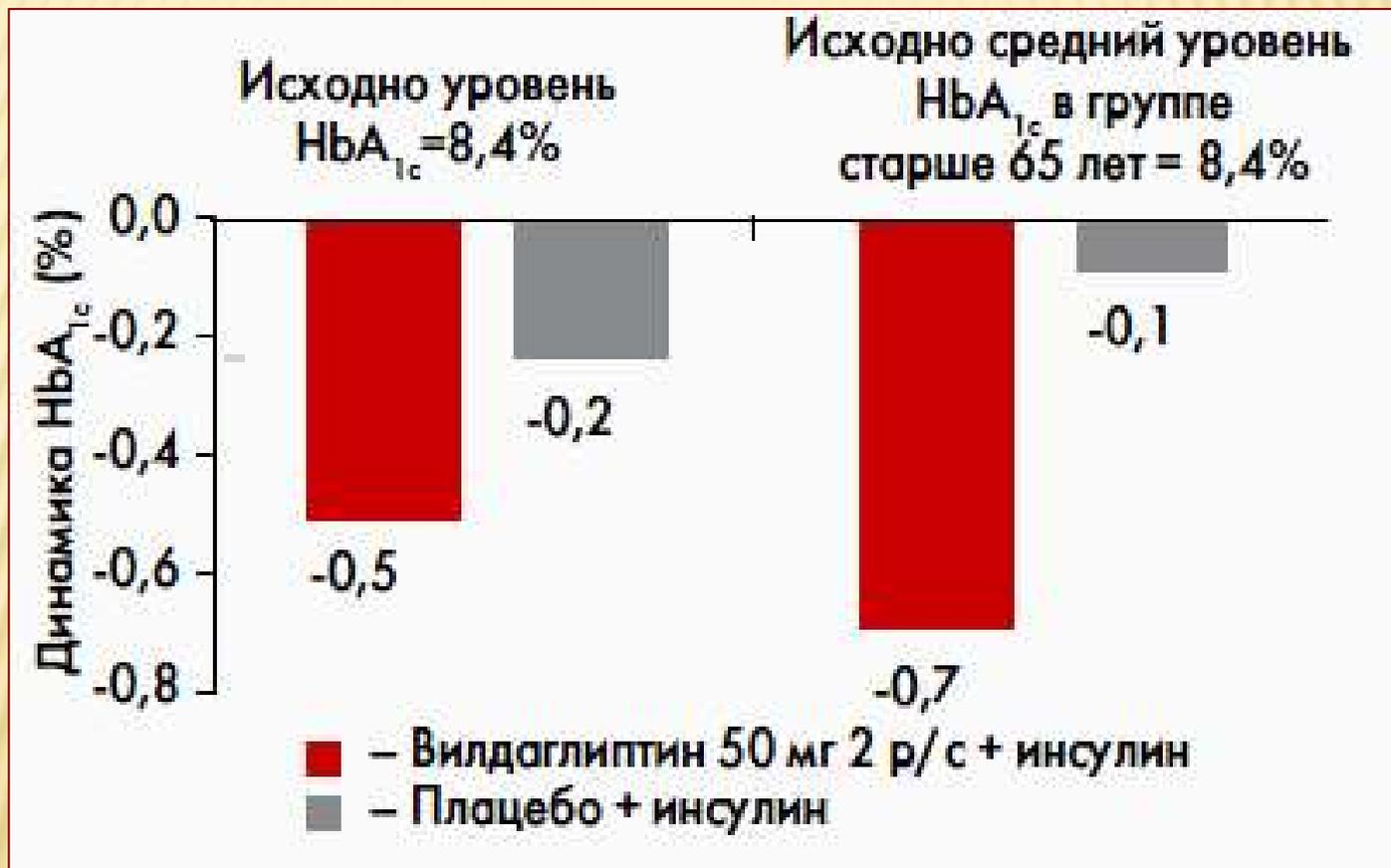
■ – Вилдаглиптин 50 мг 2 р/с + инсулин ■ – Плацебо + инсулин

*P<0,001; **P<0,005 между группами

(Fonseca V. Diabetes 2006;55(1))

XV

ДИНАМИКА HbA_{1c} У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА В ОБЩЕЙ ГРУППЕ И У ЛИЦ СТАРШЕ 65 ЛЕТ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ и-ДПП4 ВИЛДАГЛИПИНА (ГАЛВУС) К ИНСУЛИНУ



- XV -
- Добавление и-ДПП4 (глиптинов) к традиционной сахароснижающей терапии и к инсулинам расширяет терапевтические возможности у пациентов с длительным течением СД2, неудовлетворительным контролем заболевания. тяжелой сопутствующей патологией.
 - Важный фактор целесообразности такой комбинации - снижение необходимости интенсификации инсулинотерапии и благоприятный профиль безопасности в отношении риска развития тяжелых гипогликемий и прибавки массы тела.
- XV -

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ и-ДПП4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

Вмешательство, длительность	Исходные параметры		Результаты вмешательства	
	СА/К, мг/г	СКФ (мл/мин /1,73м ²)	СА/К	СКФ
Линаглиптин 5 мг/плацебо, 24 нед.	73,8 (30,1-2534,4)	83,6 (35,8-189,7)	-32% (-42%, -21%)	-1,3%
	80,5 (30,9-1538,2)	87,9 (39,6-138,4)	-6% (-27%, +23%)	-0,2%
Алоглиптин 25 мг/ ситаглиптин 50 мг, 12 нед.	Данные не представлены		33,9 ± 23,9 мг/г	64,7 ± 8,4 мл/мин/1,73м ²
			81,0 ± 52,4 мг/г	65,8 ± 8,0 мл/мин/1,73м ²
Ситаглиптин 50 мг, 24 нед.	11,6 ± 8,4 (нормоАУ)	73,3 ± 16,3	-4,5 ± 5,0 мг/г (нормоАУ)	77,0 ± 19,4 мл/мин/1,73м ²
	98,4 ± 79 (МАУ)		-24,9 ± 20 мг/г (МАУ)	
	1263 ± 492 (макроАУ)		-561 ± 89 мг/г (макроАУ)	

1. Groop PH, Del Prato S, Taskinen MR, et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(6):560-568
2. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2011;58(1):69-73.
3. Kawasaki I, Hiura Y, Tamai A, et al. Sitagliptin reduces the urine albumin-to creatinine ratio in type 2 diabetes through decreasing both blood pressure and estimated glomerular filtration rate. *J Diabetes.* 2015;7(1):41-46

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА и-ДПП4. - КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

- Результаты большинства клинических исследований указывают на антиальбуминурический эффект ингибиторов ДПП-4 у больных СД2. Препараты данного класса показали хороший профиль безопасности на всех стадиях ХБП.
- Способность ингибиторов ДПП-4 замедлять снижение функции почек у больных СД пока не доказана и нуждается в проверке в клинических исследованиях с большим сроком наблюдения.

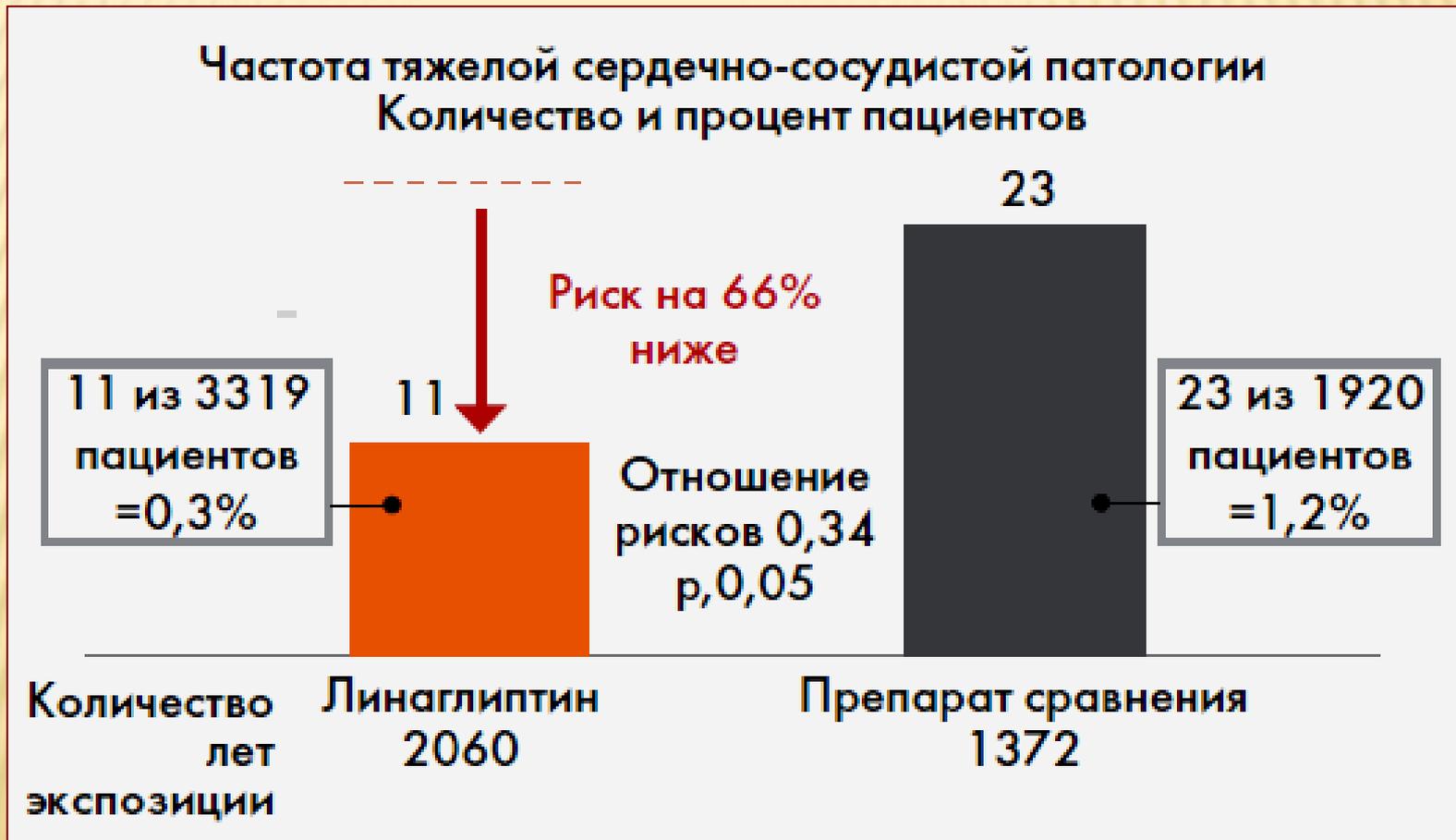
Cooper M, Am J Kidney Dis. 2015; 66(3): 441-449.

Lehrke M, Clin Ther. 2014; 36(8): 1130-1146

Groop PH, Diab Vasc Dis Res. 2015; 12(6): 455-462.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА РИСКОВ РАЗВИТИЯ ССЗ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ И-ДПП4 ЛИНАГЛИПТИНОМ В СРАВНЕНИИ С ГЛИМЕПИРИДОМ (СМ)

Мета-анализ восьми рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований III фазы (краткосрочные наблюдения).



КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА и-ДПП4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

- **Ряд последних опубликованных результатов долгосрочных клинических исследований и-ДПП4 ситаглиптина, саксаглиптина , алоглиптина продемонстрировали нейтральный эффект и- ДПП4 в отношении ССО – нефатального инфаркта миокарда и ишемического инсульта, общей сердечно-сосудистой смертности.**

Green J. et al. 2015 N Engl J Med ;373: 232–242

Scirica B. et al. 2013 N Engl J Med; 369: 1317–126

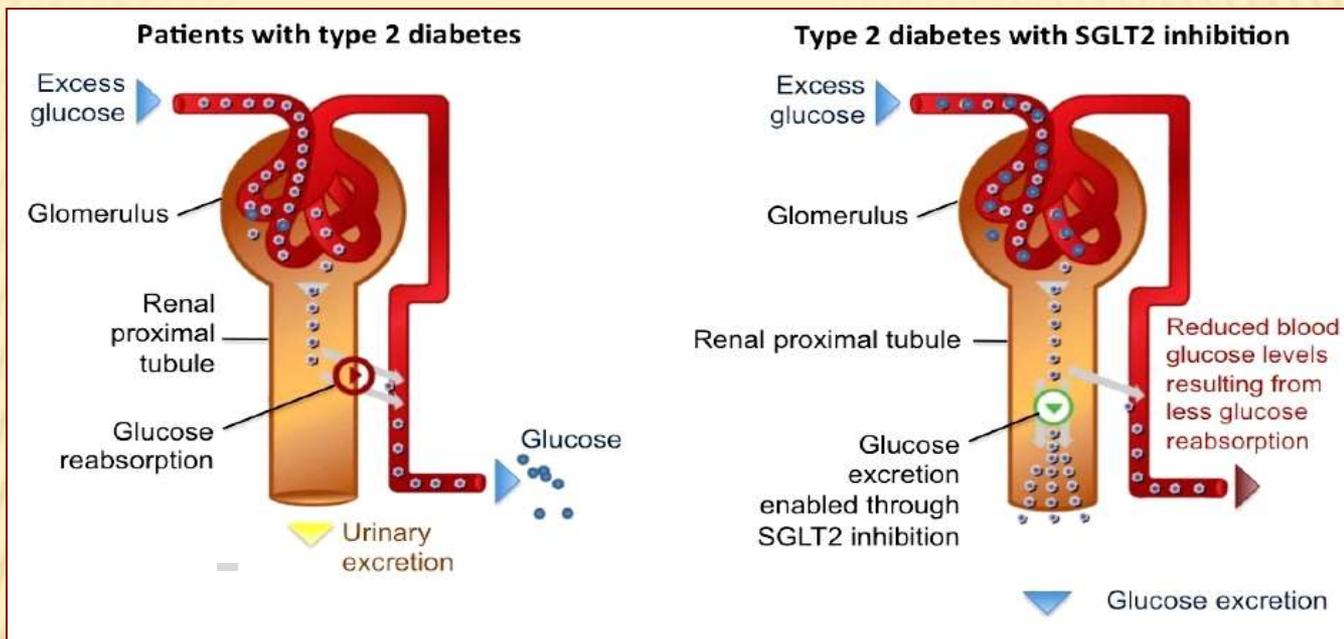
White W. et al. 2013 N Engl J Med; 369: 1327–1335]

- **Мета-анализ результатов 50 и 90 контролируемых рандомизированных трайлов показал отсутствие различий в частоте развития острого коронарного синдрома и инсульта при лечении и-ДПП4 и другими сахароснижающими препаратами**

Wu et al. 2014 Cardiovasc Ther. 32:147–158;

Savarese et al. 2015; Int J Cardiol 181: 239–244

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



- SGLT2 экспрессируется исключительно в сегменте S1 проксимальных канальцев почки
- Ингибиторы SGLT-2 предотвращают реабсорбцию натрия и глюкозы в почке, что приводит к выраженной глюкозурии и снижению уровня глюкозы в плазме.
- Так как ингибиторы SGLT2 не стимулируют секрецию инсулина, улучшение контроля гликемии не сопровождается риском развития гипогликемии
- Позитивные негликемические эффекты и SGLT2 включают снижение массы тела и АД

НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ РЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

- В РФ зарегистрированы 3 представителя группы ингибиторов SGLT2: дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин, отличающиеся друг от друга путями выведения
- В доклинических исследованиях эмпаглифлозин уменьшал экспрессию в почках маркеров пролиферации, фиброза и воспаления
- У пациентов с СД2 и невыраженным снижением СКФ лечение канаглифлозином и дапаглифлозином показало временное снижение СКФ с дальнейшим ее восстановлением
- Лечение канаглифлозином (100 и 300 мг в течение 104 недель) и эмпаглифлозином (10 или 25 мг/сут в течение 52 нед.) сопровождалось значимым снижением Альб/креат соотношения по сравнению с плацебо

Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis — SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. Expert Rev Clin Pharmacol, 2013, 6(5): 519-539

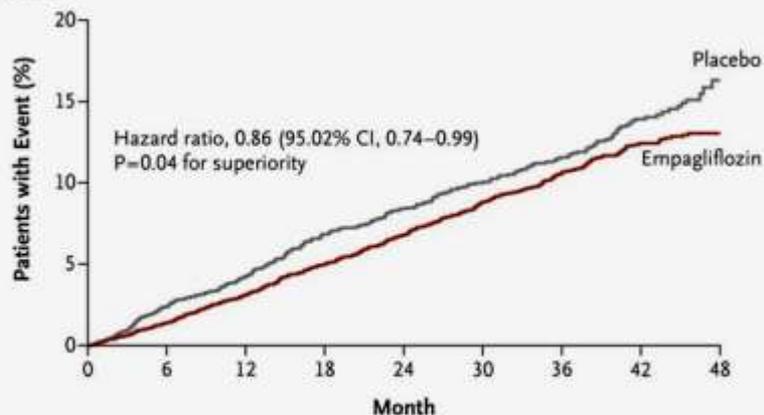
Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug design, development and therapy. 2014;8:1335–1380

НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 (ЭМПАГЛИФЛОЗИН)

— (7020 пациентов с СД2 типа, лечение 3 года)

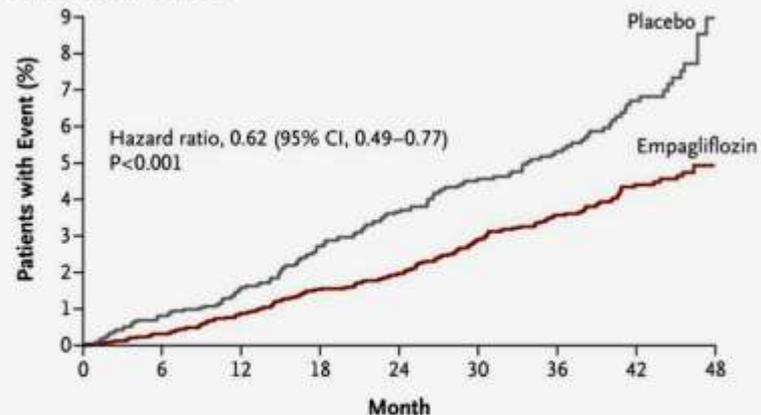
XV

A Primary Outcome



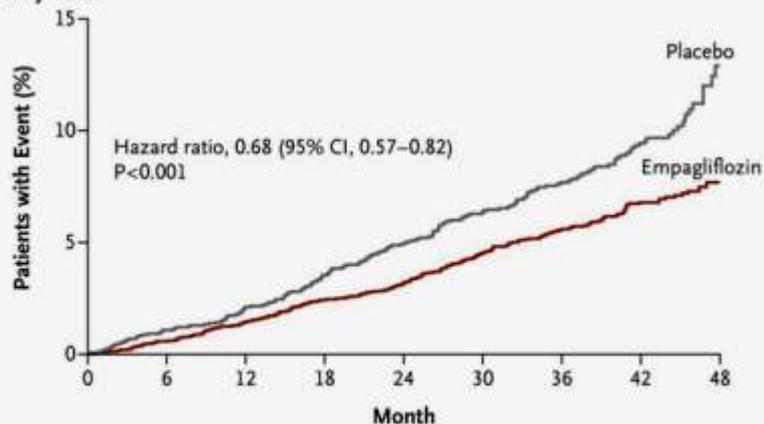
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

B Death from Cardiovascular Causes



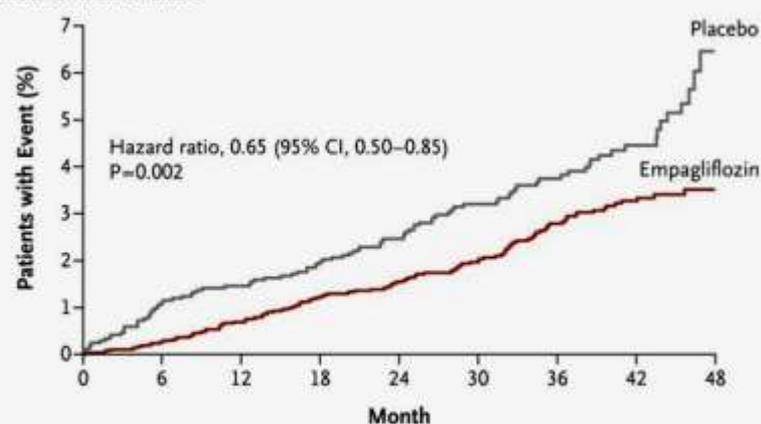
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

C Death from Any Cause



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Медикаментозное лечение СД должно быть подобрано таким образом, чтобы при эффективном снижении гликемии избежать отрицательных воздействий - гипогликемии, увеличения веса, задержки жидкости. Необходимо оценивать возможность воздействия на факторы риска развития ДН и ССО.
- Снижение альбуминурии, частоты развития острых сердечно-сосудистых событий, отмеченные в ближайшие сроки применения и-ДПП-4 и и-SGLT2, предполагает, что помимо сахароснижающих эффектов, они могут обеспечить рено- и кардиопротекцию. Необходимы крупные долгосрочные клинические исследования для подтверждения рено- и кардиопротективных эффектов и-ДПП-4 и SGLT2.
- Назначение этих препаратов в качестве монотерапии или в комбинации друг с другом или метформином является перспективной терапевтической опцией в лечении больных СД2 с ХБП и сердечно-сосудистым риском.