

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

РОЛЬ КАНАГЛИФЛОЗИНА В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННОГО ВРАЧА: МУЛЬТИЭФФЕКТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

г. Алматы, 2 декабря 2017 г.
Отель «Рамада»

Модератор экспертного совета: Даниярова Л.Б., к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом эндокринологии Департамента послевузовского и дополнительного образования НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК (НИИ КиВБ МЗ).

Состав экспертного совета:

1. Нурбекова А.А., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова;
2. Кабулбаев К.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова;
3. Раисова А.М., к.м.н., заведующая отделением терапии НИИ КиВБ МЗ;
4. Базарова А.В., к.м.н., доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней ФНПР и ДО АО «Медицинский Университет Астана»;
5. Досанова А.К., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии КазМУНО, секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
6. Сафиуллина Б.М., главный внештатный эндокринолог Восточно-Казахстанской области;
7. Таубалдиева Ж.С., к.м.н., руководитель службы клеточной терапии, ННМЦ, г. Астана;
8. Уразова Г.А., главный внештатный эндокринолог Кызылординской области;
9. Чичибабина А.В., главный внештатный эндокринолог Атырауской области.

Основная цель встречи: выработать резолюцию с рекомендациями для врачей общей практики и врачей-эндокринологов амбулаторного звена по рациональному подбору пациентов и применению канаглифлозина с позиций доказательной медицины и обновленного Протокола диагностики и лечения Сахарного диабета 2 типа (СД2).

Предпосылками для проведения данного Экспертного совета послужила серия значимых событий для лечения СД 2 типа в Республике Казахстан, а именно - обновление Казахстанского Консенсуса по диагностике и лечению сахарного диабета [1] в 2016 году и внесение изменений в клинический протокол лечения СД 2 типа [2] в августе 2017 года (включение класса SGLT-2 ингибиторов на каждом этапе лечения СД) в соответствии с последними международными рекомендациями по лечению СД [3, 4].

Также выступая с приветственным словом, во время Круглого стола «Сахарный диабет и общество», который состоялся в г. Астана 14 ноября 2017 года с участием членов партийной комиссии по направлению здравоохранения Мажилиса Парламента РК, представителей профильных министерств, ведомств и бизнес-структур, министр здравоохранения РК Елжан Биртанов отметил, что в 2017 году в список амбулаторного лекарственного обеспечения (АЛО) в рамках ГОБМП среди прочих препаратов включен новый сахароснижающий препарат (ССП) для лечения СД 2 типа канаглифлозин [5].

Вторым значимым фактором для инициации экспертного обсуждения на республиканском уровне послужила публикация результатов большого транснационального исследования канаглифлозина – CANVAS и CANVAS-R [6].

В рамках дискуссии заслушаны следующие доклады:

1) Даниярова Л.Б., к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом эндокринологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК «**Новые возможности менеджмента сахарного диабета 2 типа в рамках обновленного протокола диагностики и лечения СД 2 типа и Приказа МЗ РК №666 от 29 августа 2017 года**».

В своём выступлении Лаура Бахытжановна осветила основные моменты менеджмента СД 2 типа в РК, актуальные цифры распространённости и ключевые задачи, стоящие пред врачами поликлинического звена, проводящими лечение и диспансерное наблюдение больных СД 2 типа.

Было отмечено, что на данный момент распространённость СД 2 типа в РК, по данным крупных национальных программ NOMAD и скринингового исследования в рамках реализации научно-технической программы НИИ КиВБ МЗ РК, находится на уровне 8,2-9,2% [5]. Количество зарегистрированных больных СД 2 типа по данным Национального Регистра по Сахарному диабету (НРСД) составляет около 300 тысяч человек. Эта категория пациентов имеет доступ к АЛО в рамках ГОБМП, при этом, по данным авторов, порядка 30% больных СД 2 типа не достигают целей лечения [7].

Ключевыми моментами в успешном достижении целевых показателей в лечении каждого отдельного пациента обозначены: изменение образа жизни и питания, обеспечение приверженности к своевременному контролю уровней глюкозы в крови и достижение комплаентности к правильно подобранной терапии.

Принимая во внимание включение канаглифлозина в список АЛО с 2018 года, критически важно обеспечить поликлинического врача всей полнотой информации для правильного и безопасного выбора пациентов на новый ССП.

2) Раисова А.М., к.м.н., заведующая отделением терапии НИИ КиВБ МЗ **«Канаглифлозин: эффективность, безопасность, дополнительные эффекты».** Обзор исследований.

В ходе выступления Айгуль Муратовны была представлена доказательная база канаглифлозина. На данный момент проведено 12 клинических исследований (КИ), не считая последнего крупного многоцентрового исследования CANVAS, одноцентровых КИ, литературных обзоров и результатов реальной клинической практики (данная информация была представлена в следующих докладах и указана ниже).

Ключевыми отличительными особенностями молекулы канаглифлозина, на основе данных исследований, с точки зрения применения в реальной клинической практике отмечены:

- Инсулиннезависимый механизм действия канаглифлозина (блокирование SGLT 1 и 2 типа): в отличие от других ССП на активность канаглифлозина не влияет состояние β -клеток поджелудочной железы и наличие инсулинрезистентности. Как следствие достижение целей по гликемическому контролю происходит независимо от стажа заболевания и терапия СД 2 типа возможна с минимизацией риска потери эффективности с течением времени [9].

- Инсулиннезависимый механизм действия канаглифлозина снижает уровень глюкозы за счет блокирования SGLT 1 и 2 типа и не влияет на выработку эндогенного инсулина [9].

- Высокий дозозависимый глюкозоснижающий эффект канаглифлозина от 77 г/день до 119 г/день [10] обуславливает превосходящую эффективность в снижении гликемии среди других сахароснижающих молекул [9] и позволяет достигать целей по гликемическому контролю в случае неэффективности предшествующей терапии.

- Двойной механизм действия (блокирование SGLT 1 и 2 типа) позволяет достигать максимальных цифр по снижению уровня HbA1c [9]. В отличие от других молекул из класса ингибиторов SGLT-2 и других ССП (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4), канаглифлозин прямо способствует уменьшению постпрандиальных пиков глюкозы [10] за счет блокирования SGLT-1 рецепторов, расположенных в кишечнике. Все это обуславливает патогенетическое снижение токсичности пиков глюкозы, что приводит к потенциальной минимизации сердечно-сосудистых осложнений и уменьшению прогрессирования СД 2 типа.

- Наличие у канаглифлозина дополнительных положительных эффектов в терапии СД 2 типа [6,10]: уменьшение массы тела и снижение АД, связанное с повышением выведения глюкозы с мочой, и как следствие - уменьшением ОЦК и дополнительной потерей калорий.

По итогам доклада для обсуждения обозначена целевая группа пациентов для назначения канаглифлозина.

3) Базарова А.В., к.м.н., доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней ФНПР и ДО АО «Медицинский Университет Астана» **«Опыт применения канаглифлозина в практике современного врача эндокринолога».** Обзор клинических случаев.

В своём докладе Анна Викентьевна отметила ключевые отличия Рандомизированного клинического исследования (РКИ) от Исследования реальной клинической практики (РКП) и значение каждого из типов исследований для практикующего врача.

РКИ являются доказательной базой для подтверждения эффективности, однако всё многообразие эффектов лекарственного средства может быть обнаружено только лишь в реальной клинической практике, исследование которой в форме РКП позволяет делать выводы по многим частным случаям применения того или иного препарата.

Так, было отмечено, что по критериям включения в РКИ, проводимым по тем или иным препаратам, на примере исследований препаратов для лечения СД показано, что этим критериям соответствует лишь 28% пациентов из общей популяции [12]. При оценке результатов каждого РКИ необходимо оценивать критерии выборки, по которым проходил набор в группы сравнения.

Также в качестве примера исследования РКП приведены данные CVD-REAL. Это многонациональное обсервационное

исследование, основанное на анализе документации, отражающей реальную клиническую практику, проводившееся на территории 6 стран: США, Великобритания, Германия, Швеция, Норвегия и Дания [13].

По данным исследования CVD-REAL, более половины пациентов, получающих SGLT-2 препараты, получали канаглифлозин (52,7%). Превалирование данной когорты представлено пациентами из США, на втором месте - дапаглифлозин (41,8%) и далее эмпаглифлозин, который получали лишь 5,5% пациентов [13].

Таким образом, начало терапии именно ингибитором SGLT2 по сравнению с любым ССП ассоциировалось со значимо меньшим риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности с ОР 0,61 (95% ДИ 0,51, 0,73; р-значение <0,001) [13].

Также представлены данные собственных наблюдений за 24 пациентами, получающих терапию SGLT-2, из которых 14 получают канаглифлозин. У всех пациентов отмечен положительный клинический эффект от применения канаглифлозина.

В рамках обсуждения доклада Анны Викентьевны каждый из участников смог поделиться своим клиническим опытом применения канаглифлозина.

Отдельной темой для обсуждения стали результаты большого транснационального исследования по оценке эффектов сахароснижающего препарата канаглифлозин – CANVAS и CANVAS-R

4) Нурбекова А.А., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова **«Обзор исследований CANVAS и CANVAS-R»**

5) Кабулбаев К.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова **«Исследование оценки нефропротективных эффектов канаглифлозина (CANVAS и CANVAS-R)»**

Нурбекова Акмарал Асылловна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова в своём докладе отметила, что канаглифлозин был изучен в одной из самых крупных программ по оценке сердечно-сосудистых исходов среди всех ингибиторов SGLT-2. Программа CANVAS стала первым долгосрочным исследованием по оценке эффективности и безопасности препарата канаглифлозин у более чем 10 000 пациентов с СД 2 типа, в анамнезе у которых имелись либо предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, либо, по меньшей мере, два фактора сердечно-сосудистого риска.

В рамках данного исследования были подтверждены ранее выявленные эффекты канаглифлозина: высокий профиль по снижению гликированного гемоглобина (HbA1c), наличие дополнительных эффектов в виде снижения артериального давления (АД) и веса.

Благодаря терапии канаглифлозином было достигнуто 14%-е снижение риска развития MACE (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,75-0,97) и был продемонстрирован улучшенный профиль сердечно-сосудистой безопасности по сравнению с плацебо (р<0,0001), а также превосходства над плацебо (р=0,0158).

В структуру MACE вошли три состояния, в равной степени оказавшие вклад в снижение данного риска:

- нефатальный ИМ - на 15% (95 % ДИ: 0,69 - 1,05),
- смерть по сердечно-сосудистым причинам – на 13% (95 % ДИ: 0,72 - 1,06),
- нефатальный инсульт – на 10% (95 % ДИ: 0,71 - 1,15) [6].

Эти исходы были в целом сопоставимы для различных подгрупп пациентов, а также для отдельных заболеваний, составляющих первичную конечную точку. Более того, дополнительный анализ выявил, что терапия канаглифлозином снижала риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 33% (ОР: 0,67; 95 % ДИ: 0,52 - 0,87) и обеспечивала устойчивое положительное действие на гликемию и АД, а также приводила к снижению массы тела, демонстрируя широкий диапазон продолжительности эффекта [6,10].

В докладе Кабулбаева Кайрата Абдуллаевича, д.м.н., профессора кафедры внутренних болезней №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова **«Исследование оценки нефропротективных эффектов канаглифлозина (CANVAS и CANVAS-R)»**, показал, что канаглифлозин имеет потенциальный нефропротективный эффект, замедляя прогрессирование альбуминурии и снижая риск клинически значимых почечных совокупных исходов (40% снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), почечной смертности и ренальной заместительной терапии, ОР: 0,60; 95% ДИ: 0,47 - 0,77) [6,10].

Также в рамках обсуждения результатов многоцентрового исследования CANVAS и CANVAS-R обсуждался профиль безопасности канаглифлозина.

В рамках общей дискуссии участниками экспертного совета на основании убедительных данных, представленных в рамках доклада Нурбековой Акмарал Асылловны, обсуждены выявленные в ходе исследования CANVAS побочные явления канаглифлозина. В целом подтверждены ранее имевшиеся данные о повышении частоты инфекций мочевыводящих путей (ИМВ), характерные для класса SGLT. Касательно данного явления со стороны экспертов поддержаны мировые рекомендации о необходимости адекватной гидратации пациента с СД и необходимости соблюдения тщательной гигиены

для минимизации вероятности данных явлений. Наличие ИМВ не является показанием для отмены канаглифлозина при адекватной терапии инфекции.

В рамках выявленных данных об увеличении частоты ампутаций в ходе программы CANVAS отмечены следующие значимые факторы:

- общее количество случаев ампутаций в обеих группах исследования (канаглифлозин и плацебо) составило 187 случаев на 10 000 пациентов, при этом предварительной рандомизации в группу канаглифлозина и плацебо по предрасполагающим к ампутациям факторам не производилось.

- у пациентов, включенных в исследование, отмечены другие более значимые причинные факторы ампутаций, такие как наличие их в анамнезе, наличие сопутствующих заболеваний сосудов нижних конечностей, причем отношение рисков по данным факторам превосходило риск от приёма канаглифлозина в несколько раз. В 12 завершённых КИ 3 и 4 фазы по канаглифлозину, увеличения частоты ампутаций не отмечалось.

Принимая во внимание соотношение польза/риск в рамках выявленных положительных эффектов и нежелательных явлений в рамках программы CANVAS, а также учитывая частоту встречаемости, риск ампутаций признан фактором, не препятствующим назначению канаглифлозина.

Принимая во внимания мировые рекомендации FDA и Европейского регулирующего комитета оценки риска при фармаконадзоре (PRAC) по классу SGLT-2 ингибиторов и в частности по канаглифлозину, специалистам в области здравоохранения напоминают о необходимости выполнения практических руководств по ведению пациентов с СД, в которых делается акцент на значимость стандартного профилактического ухода за ногами и предоставления детальных инструкций по профилактике и лечению осложнений синдрома диабетической стопы.

Кроме того, медицинские специалисты должны проконсультировать пациентов относительно перечисленных ниже моментов:

- значимость стандартного профилактического ухода за ногами;
- важность уведомления пациентом врача о развитии у него патологических изменений, язв, изменения цвета кожи, боли или болезненности, а также признаков инфекции голени или стоп;
- важность сохранения адекватного уровня гидратации и обучения пациентов распознаванию признаков и симптомов гиповолемии.

При назначении терапии пациенту с риском развития диабетической стопы врач должен руководствоваться соотношением польза/риск в рамках действующей на территории РК инструкции по применению канаглифлозина.

В рамках общей дискуссии также обсуждались такие вопросы, как: личный опыт участников экспертного совета по применению канаглифлозина в собственной клинической практике, роль и значение врача поликлинического звена (эндокринолога и ВОП) в своевременной оценке качества назначенного лечения больному СД 2 типа, роль своевременной коррекции высокого уровня HbA1c.

Эксперты пришли к убедительному выводу о безопасности назначения препарата и необходимости своевременного контроля основных метаболических и сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа, возникающих в связи с основным патогенезом заболевания.

В связи с появлением нового препарата для пациентов с СД 2 типа эксперты обозначили важность и значимость индивидуального подхода к каждому пациенту с СД 2 типа и расширение возможностей контроля уровня HbA1c при помощи канаглифлозина.

Основные рекомендации Экспертов

1) Рабочая группа экспертов на основании личного опыта, знаний и имеющихся в литературе данных с позиции доказательной медицины предложила для врачей поликлинического звена при назначении пациентам с СД 2 типа канаглифлозина в соответствии с приказом № 666 МЗ РК, протоколом лечения СД 2 типа и Казахстанским Консенсусом по лечению СД 2 типа, логической основой для назначения канаглифлозина считать следующие основные факторы:

а) ПЕРЕВОД НА ДВОЙНУЮ СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ пациента с СД 2 типа с неэффективностью монотерапии ССП.

Врач должен руководствоваться неэффективностью ранее назначенного лечения, в первую очередь монотерапии метформином, понимая под неэффективностью недостижение целевых уровней HbA1c или отсутствие положительной динамики цифр HbA1c на любом из этапов лечения в течение 3-х и более месяцев, как одним из факторов для назначения канаглифлозина.

б) КОРРЕКЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Вторым фактором для назначения канаглифлозина является неэффективность комбинированной терапии метфор-

мином плюс препарат сульфонилмочевины. Под неэффективностью понимается также недостижение целевых уровней HbA1c или отсутствие положительной динамики цифр HbA1c на любом из этапов лечения в течение 3 и более месяцев. Под коррекцией терапии понимается замена препарата сульфонилмочевины или перевод пациента на тройную схему лечения (Метформин+Сульфонилмочевина+Канаглифлозин).

в) ИНИЦИАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ (HbA1c БОЛЕЕ 7,6% СД 2 ТИПА)

Принимая во внимание наличие положительных кардиопротективных и нефропротективных эффектов, а также наличие дополнительных эффектов, выражающихся в снижении массы тела и АД, а также двойной механизм действия с выраженным снижением постпрандиальных пиков глюкозы, канаглифлозин является препаратом выбора для инициации лечения у впервые выявленных пациентов в двойной схеме терапии при уровне HbA1c 7,6 - 9,0% и тройной схеме при уровне 9,0% и выше.

г) ВЫБОР ДОЗИРОВКИ КАНАГЛИФЛОЗИНА

Принимая во внимание мировой опыт и зарегистрированную в РК инструкцию по медицинскому применению канаглифлозина, следует руководствоваться нижеприведённой схемой дозировки и интенсификации лечения (схема 1).

2) Рекомендовать организации, принимающей на территории РК претензии от потребителей по качеству канаглифлозина и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства, а именно филиалу ООО “Джонсон & Джонсон” в РК, проведение серии образовательных и/или информационных мероприятий для врачей амбулаторного звена с целью повышения уровня информированности врачей об основных положениях данной резолюции.



Как правильно выбрать дозировку Канаглифлозина?¹⁻³



* Инвокана не показана для снижения АД и массы тела



>> Возможность интенсифицировать терапию без смены молекулы



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- >> Внутрь один раз в день в дозе 100 мг или 300 мг
 - Канаглифлозин 100 мг - желательно до завтрака
 - Канаглифлозин 300 мг - до завтрака, если завтрак является основным приемом пищи
- >> Таблетки следует проглатывать целиком



ПРОПУСК ДОЗЫ

- >> В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее
- >> Однако не следует принимать двойную дозу в течение одного дня



КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

При применении Инвоканы в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами усиливающими его секрецию (например, производными сульфонилмочевины), для уменьшения риска гипогликемии может рассматриваться возможность применения более низких доз вышеуказанных препаратов

¹Wilding JPH, et al. J Diabets Complications. 2015;29(3):438-44

²Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП 002977³Bruce Neal, et al for the CANVAS Program Collaborative Group * June 12, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Консенсус по диагностике и лечению сахарного диабета, МЗСР РК, РОО АВЭК, издание 4. – Алматы, 2016. – 64 с.
- 2 Клинический протокол диагностики и лечения Сахарного Диабета 2 типа МЗ РК от 18 августа 2017 года / Протокол №26
- 3 American diabetes association standards of medical care in diabetes, 2017 ;
- 4 ААСЕ/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017 URL: <https://www.aace.com/publications>
- 5 Официальный интернет ресурс Министерства здравоохранения РК / Новости // «В Астане эксперты обсудили вопросы по совершенствованию мер профилактики сахарного диабета» URL: <http://www.mz.gov.kz/ru/news/v-astane-eksperty-obsudili-voprosy-po-sovershenstvovaniyu-mer-profilaktiki-saharnogo-diabeta>, – Дата обращения 18.01.2018 г.
- 6 Neal B et al. *New Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi:0.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12.
- 7 Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрационного национального исследования NOMAD) // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 6 (180). – P. 43-51
- 8 Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. и соавт. Сахароснижающая терапия при диабете 2 типа в реальных клинических условиях // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 6 (180). – P. 52-57
- 9 Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise, Stenlof K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372-82
- 10 Инструкция по медицинскому применению препарата Инвокана®
- 11 Efficacy and safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus, Francesco Zaccardi, 2016
- 12 Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015;373:2217–2128
- 13 Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study, Kosiborod M et al, *Circulation.* 2017 Jul 18;136(3):249-259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190. Epub 2017 May 18

УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:

Даньярова Л.Б.



Досанова А.К.



Нурбекова А.А.



Таубалдиева Ж.С.



Кабулбаев К.А.



Сафиуллина Б.М.



Базарова А.В.



Уразова Г.А.



Раисова А.М.



Чичибабина А.В.



Для цитирования: Резолюция экспертного совета. «Роль канаглифлозина в практике современного врача: мультиэффекты и новые возможности терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа» // *Медицина (Алматы)*. – 2018. – №5(191). – С. 21-26

For references: Resolution of the Expert Committee. "Role of canagliflozin in modern medical practice: multi-effects and new treatment options for the patients with diabetes mellitus type II". *Meditsina (Almaty)* = *Medicine (Almaty)*. 2018;5(191): 21-26 (In Russ.)