Обзор публикаций по теме «Сердечно-сосудистый профиль клинической безопасности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа»

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1, 2]. Известно, что большинство пациентов с СД 2 типа не достигают целевых значений гликемии на фоне комбинированной сахароснижающей терапии [3]. Современный мультифакторный подход в менеджменте СД 2 типа предполагает в первую очередь раннюю интенсификацию терапии путем добавления новых классов сахароснижающих препаратов (ССП) с доказанным клиническим профилем безопасности, которые имеют низкий риск гипогликемий [4].

Пациентоориентированный подход учитывает, кроме гипогликемического действия, влияние на сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальное давление, вес, гиперлипидемия [5-9]. По данным Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA, 2018), риск развития ССЗ у пациентов с СД примерно в 2 раза выше, чем у людей без диабета. Исследователями было установлено, что адекватный гликемический контроль улучшает прогноз микрососудистых исходов (Khaw K.T. et al., 2004; Elley C.R. et al., 2008; O'Keefe J.H. et al., 2011) [11-13], при этом влияние интенсивного контроля гликемии на снижение риска макроваскулярных осложнений представлялось менее однозначным (Gerstein H.C. et al., 2008; Patel A. et al., 2008; Duckworth W. et al., 2009; Mannucci E. et al., 2009; Holman R.R. et al., 2014) [14-18]. В свое время Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA, 2008) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA, 2012) выпустили руководство, в соответствии с которым новые препараты для лечения диабета должны подтвердить безопасность по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых событий [19, 20].

Проведено несколько крупных исследований по изучению влияния разных классов препаратов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа. На сегодняшний день некоторые из этих исследований завершены (Scirica B.M. et al., 2013; White W.B. et al., 2013; Green J.B. et al., 2015; Riddle M.C. et al., 2015; Zinman B. et al., 2015), в то время как другие все еще продолжаются (Marso S.P. et al., 2013; Neal B. et al., 2013).

В связи с этим все большее внимание специалистов привлекают классы ССП, которые могут влиять как на уровень гликемии, так и на факторы риска ССЗ [20, 21]. В соответствии с изложенной выше концепцией мультифакторного подхода, пристальный исследовательский интерес сегодня вызывает класс ССП — ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (иНЗКТГ-2) [22-24]. Преимущество данного класса препаратов обусловлено как их влиянием на уровень гликемии, так и дополнительным влиянием на уровень артериального давления и вес пациентов.

За счет ингибирования повышенной реабсорбции глюкозы в почках иНЗКТГ-2 снижают уровень глюкозы в крови [25]. Это приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой, усилению осмотического диуреза и потере калорий. Необходимо подчеркнуть, что иНЗКТГ-2 обладают инсулиннезависимым механизмом действия.

В 2015 году S.E. Inzucchi [26] и соавт. предположили, что механизмы, обеспечивающие преимущества иНЗКТГ-2, могут быть более многочисленными, включая изменения периферического сопротивления сосудов, потребление кислорода миокардом, влияние на оксидативный стресс, а также на симпатическую нервную систему, функцию желудочков сердца и ремоделирование миокарда. Все эти предположения нуждаются в дальнейшем изучении и подтверждении [27-29].

Дапаглифлозин — ингибитор НЗКТГ-2

Первым представителем класса глифлозинов является селективный иНЗКТГ-2 — дапаглифлозин [30-34].

Механизм действия дапаглифлозина — инсулиннезависимый, т.е. действие дапаглифлозина не зависит от секреции эндогенного инсулина и функции β-клеток. Поэтому он одинаково эффективен у пациентов с разной длительностью СД 2 типа. Дапаглифлозин не повышает риск развития гипогликемий.

Клиническая эффективность и безопасность дапаглифлозина были изучены в многочисленных рандомизированных многолетних исследованиях. Дапаглифлозин изучался как в монотерапии, так и в комбинации с другими ССП (List J.F. et al., 2009; Bailey C.J. et al., 2010; Nauck M.A. et al., 2011; Rosenstock J. et al., 2012; Lambers Heerspink H.J. et al., 2013; Kohan D.E. et al., 2014; Cefalu W.T. et al., 2015; Wilding J.P. et al., 2014) [35-57].

Дапаглифлозин, наряду с клинически эффективным контролем гликемии, дополнительно оказывает благоприятное влияние на несколько важных факторов риска ССЗ: снижает артериальное давление, уменьшает массу тела (включая уменьшение висцеральной жировой ткани), уменьшает окружность талии и обладает низким риском развития гипогликемии (Rosenstock J. et al., 2012; Jabbour S.A. et al., 2014; Bolinder J. et al., 2014) [42, 44, 45].

Результаты недавних исследований, проведенных в 2015 и 2016 годах М.А. Weber с соавт., продемонстрировали клинически значимые улучшения артериального давления у пациентов с СД 2 типа с недостаточно контролируемой гипертензией [58].

Сердечно-сосудистый профиль безопасности дапаглифлозина: метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования фаз IIB-III с участием 9339 пациентов с СД 2 типа

Цель метаанализа

Оценить влияние дапаглифлозина на риск развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ: сердечно-сосудистая смерть,

инфаркт, инсульт) и МАСЕ плюс нестабильная стенокардия. Вторичная конечная точка оценивала госпитализации из-за СН и отдельные компоненты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Оценивались как популяция пациентов в целом, так и субпопуляции пациентов в зависимости от возраста и ССЗ в анамнезе.

Методы

Данный метаанализ включил результаты 5 рандомизированных исследований фазы IIB и 16 рандомизированных исследований III фазы. Продолжительность исследований составила от 12-24 до 208 недель (4 года).

Сердечно-сосудистые события идентифицировали путем анализа сообщений о нежелательных явлениях. Анализ был основан на времени до наступления первого события, с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, со стратификацией риска по исследованиям и включением компонента объединенных групп лечения.

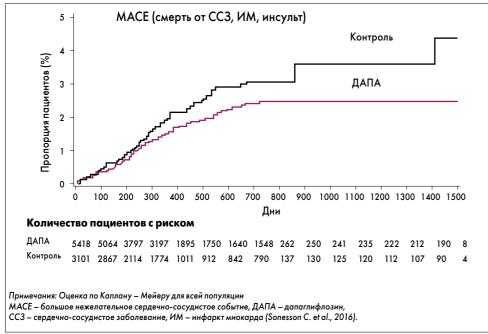
Первичная конечная точка оценивала частоту наступления больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — MACE и MACE в сочетании с нестабильной стенокардией.

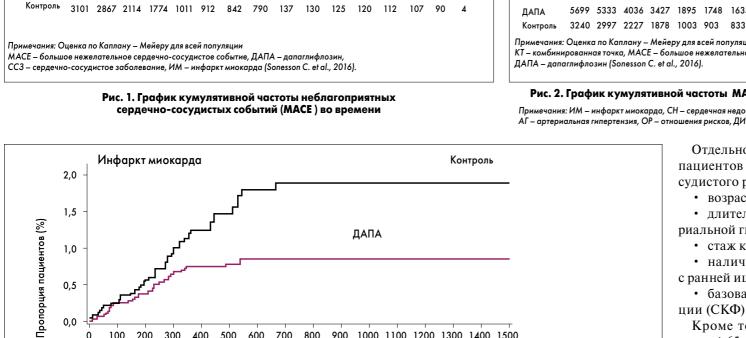
Вторичная конечная точка оценивала отдельные компоненты сердечно-сосудистых событий: ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть и госпитализации по поводу СН. Оценка проводилась по методу Каплана — Мейера.

Метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования дапаглифлозина по влиянию на сердечно-сосудистую безопасность включал широкую популяцию пациентов (табл. 1). Общее число пациентов, включенных в метаанализ, составило 9339 (в общей сложности — 10 550 пациенто-лет воздействия исследуемого препарата); из них 5936 получали дапаглифлозин (6668 пациенто-лет) и 3403 — вошли в контрольную группу (3882 пациенто-года). У 34% пациентов в анамнезе констатировались ССЗ (у 31% получавших дапаглифлозин и у 39% в контрольной группе).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с СД 2 типа							
	Все	пациенты	Пациенты с ССЗ в анамнезе				
	ДАПА (n=5936)	Контроль (n=3403)	ДАПА (n=1856)	Контроль (n=1358)			
Возраст, лет ≥65 лет, %	56,9 24,0	58,1 28,8	62,4 40,9	62,9 43,1			
ИМТ, кг/м²	31,3	31,6	32,4	32,5			
Длительность течения СД, лет	7,0	7,6	11,1	11,2			
ССЗ в анамнезе, %	31,3	39,9	100	100			
Артериальная гипертензия в анамнезе, %	65,7	71,9	89,8	92,8			
ХСН в анамнезе, %	3,9	4,8	12,6	12,0			
Курение в анамнезе, %	43,3	46,3	53,3	56,4			
рСКФ, % <30 мл/мин/1,73 м² от ≥30 до <60 мл/мин/1,73 м² от ≥60 до <90 мл/мин/1,73 м² ≥90 мл/мин/1,73 м²	83,9 0,2 11,3 52,4 36,2	83,6 0,2 11,4 52,7 35,7	75,7 0,3 19,1 57,9 22,8	77,0 0,3 18,1 56,8 24,7			
САД/ДАД, мм рт. ст.	130,4/78,8	131,1/78,8	134,5/78,0	133,7/77,7			
Сопутствующая терапия, % Диуретик β-Блокатор иАПФ/БРА Блокатор кальциевых каналов Статин Аспирин	25,4 27,0 49,5 19,0 38,3 32,1	28,2 33,1 56,1 21,1 46,5 38,8	47,3 62,7 79,7 32,7 68,7 64,1	47,9 65,0 81,1 34,2 73,7 68,1			

Примечания: CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, ДАПА — дапаглифлозин, ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II.





200 300 100 400 700 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500 500 600 800 Количество пациентов с риском ДАПА 5244 4903 3622 3207 1900 1753 1646 1553 262 239 234 222 190 8 250 211 3014 2783 2033 1783 1015 918 849 132 127 122 109 92 Контроль Примечания: Оценка по Каплану – Мейеру для всей популяции

Рис. 3. График кумулятивной частоты инфаркта миокарда во времени

во но	ытий 100	Событий/	Событий	Преимуществе	uu_	.	
тов пацие		Кол-во пациентов	на 100 пациенто- лет	ДАПА		Преимущественно контроль	ОР (95% ДИ)
i76 0	,15	16/1780	0,41		_		0,36 (0,156; 0,838)
86 0	,51	14/1172	0,94		-		0,37 (0,155; 0,889)
		·		486 0,51 14/1172 0,94		486 0,51 14/1172 0,94	486 0,51 14/1172 0,94

Рис. 4. Оценка риска развития госпитализации по поводу СН в общей популяции пациентов и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе

Примечания: ДАПА — дапаглифлозин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал

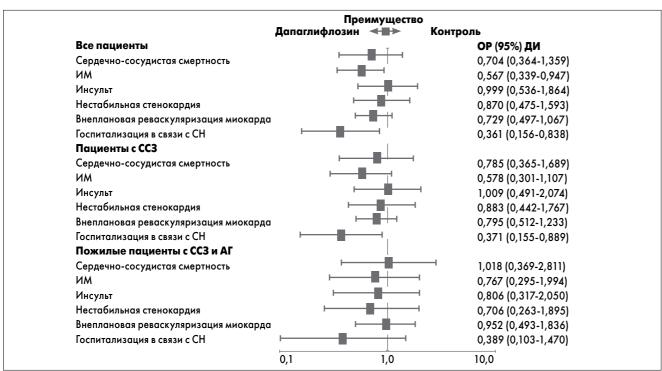


Рис. 5. Влияние дапаглифлозина на риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от возраста, ССЗ и артериальной гипертензии

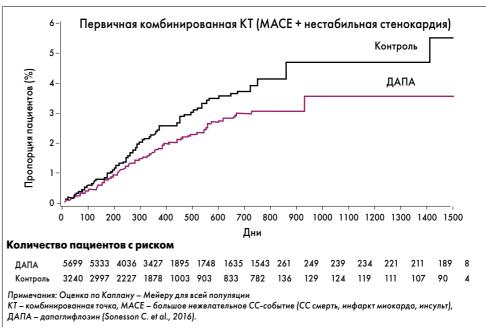


Рис. 2. График кумулятивной частоты МАСЕ + нестабильная стенокардия во времени

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ОР – отношения рисков, ДИ – доверительный интервал.

> Отдельно были проанализированы субпопуляции пациентов со следующими факторами сердечно-сосудистого риска:

- возраст >65 лет;
- длительность и особенности течения ССЗ, артериальной гипертензии, дислипидемии;
 - стаж курения;
- наличие членов семьи первой степени родства с ранней ишемической болезнью сердца в анамнезе;
- базовая оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤60 мл/мин/1,73 м².

Кроме того, были выделены: подгруппы пациентов >65 лет с артериальной гипертензией и подгруппы пациентов с эпизодами гипогликемии (или без нее). Все эти пациенты имели более длительное течение СД 2 типа, выраженную почечную дисфункцию, повышенные уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и более высокие показатели систолического артериального давления по сравнению с участниками из общей популяции.

Результаты

Дапаглифлозин не был ассоциирован с ростом сердечно-сосудистого риска как в общей популяции пациентов (ОР – 0,77; 95% ДИ 0,54-1,09 для МАСЕ (рис. 1), так и в группе пациентов с ССЗ в анамнезе (OP - 0.80; 95% ДИ 0.53-1.22 для МАСЕ).

У пациентов, получавших дапаглифлозин, не было отмечено повышения частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (КТ) МАСЕ (рис. 2) в сочетании с нестабильной стенокардией (OP - 0.78; 95% ДИ (0,58, 1,07)).

При оценке вторичной конечной точки — влияние дапаглифлозина на ИМ, инсульт, СС-смерть – также не было отмечено повышения относительного риска их развития (рис. 3). Так, отношение риска развития ИМ - 0,57; 95% ДИ 0,39-0,95).

Применение дапаглифлозина также ассоциировано с более низким риском госпитализации по поводу СН как в общей популяции пациентов (OP - 0.36; 95% ДИ 0.156-0.838), так и в подгруппе пациентов с анамнезом ССЗ (ОР – 0,37; 95% ДИ 0,155-0,889) (рис. 4).

При анализе субпопуляции пациентов ≥65 лет с гипертонией и ССЗ в анамнезе не было отмечено увеличения сердечно-сосудистого риска на фоне приема дапаглифлозина (рис. 5).

Выводы метаанализа

- 1. Применение дапаглифлозина не связано с повышением риска развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – МАСЕ (сердечнососудистая смерть, ИМ, инсульт), МАСЕ плюс нестабильная стенокардия.
- 2. Применение дапаглифлозина не связано с повышением вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в общей популяции пациентов, так и в подгруппах пациентов с ССЗ в анамнезе и в подгруппе возрастных пациентов.

Продолжение на стр. 35.

ДАПА – дапаглифлозин (Sonesson C. et al., 2016)

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Обзор публикаций по теме «Сердечно-сосудистый профиль клинической безопасности применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 muna»

Продолжение. Начало на стр. 32.

3. Применение дапаглифлозина не связано с повышением риска госпитализаций по поводу СН как в общей популяции пациентов, так и у пациентов с ССЗ в анамнезе.

Данные метаанализа 21 рандомизированного исследования подтверждают результаты закончившихся недавно исследований реальной клинической практики – CVD Real [61] и CVD Real-2 [62]. Эти исследования являются первыми крупными исследованиями по изучению влияния иНЗКТГ-2 на риск развития сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа в реальных клинических условиях.

Сравнительное исследование влияния на сердечно-сосудистые исходы иНЗКТГ-2 по сравнению с другими ССП у пациентов с СД 2 muna (исследование CVD-REAL)

CVD-REAL – международное ретроспективное наблюдательное исследование у пациентов с СД 2 типа, в котором проводилась оценка риска госпитализаций по поводу СН (гСН) и смерти по любой причине у пациентов с СД 2 типа, которым назначалась терапия иНЗКТГ-2 или другими ССП.

Исследование проводилось на основании данных страховых случаев и регистров в 6 странах — США, Норвегия, Швеция, Дания, Германия, Великобритания. Было зарегистрировано 1392254 пациента, которым был впервые назначен иНЗКТГ-2 или другой сахароснижающий препарат (дССП). В ходе исследования CVD-REAL из общего количества пациентов по базальным характеристикам провели сопоставление у 309056 пациентов, получавших либо иНЗКТГ-2, либо другие ССП. Группы были сбалансированы по общим характеристикам, по сопутствующим заболеваниям и получаемой терапии (табл. 2). Большинство пациентов (87%) были без ССЗ в анамнезе. Из иНЗКТГ-2 пациенты получали канаглифлозин (53%), дапаглифлозин (42%) и эмпаглифлозин (5%). В странах Европы распределение по молекулам иНЗКТГ-2 было следующим — канаглифлозин (2%), дапаглифлозин (92%) и эмпаглифлозин (6%).

По данным исследования CVD-REAL, применение иНЗКТГ-2 сопровождалось уменьшением госпитализаций из-за CH (OP - 0,61; 95% ДИ 0,51-0,73), смерти по любой причине (OP -0.49; 95% ДИ 0.41-0.57), а также комбинированной конечной точки, включавшей госпитализацию из-за СН и смерть по любой причине (OP - 0.54; 95% ДИ 0.48 - 0.60) (рис. 6, 7).

Заключение

Современный подход в терапии СД 2 типа предполагает как контроль уровня гликемии, так и воздействие на множественные факторы риска развития сердечнососудистых событий.

Результаты метаанализа 21 рандомизированного клинического исследования дапаглифлозина по влиянию на риск развития сердечно-сосудистых событий продемонстрировали отсутствие повышения риска развития таких событий у пациентов с СД 2 типа.

Результаты метаанализа рандомизированных исследований дополняют результаты исследования реальной клинической практики CVD-REAL по влиянию иНЗКТГ-2 на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- 1. Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N., Whincup P.H., Mukamal K.J., Gillum R.F. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011; 364 (9): 829-41.
- 2. American Diabetes Association. (8) Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care. 2015; 38 (Suppl): S49-57.
- Gregg E.W., Li Y., Wang J., Burrows N.R., Ali M.K., Rolka D., Williams D.E., Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med. 2014; 370 (16): 1514-23.
- Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011; 343: d4169.
- Raz I., Riddle M.C., Rosenstock J., Buse J.B., Inzucchi S.E., Home P.D., Del Prato S., Ferrannini E., Chan J.C., Leiter L.A. et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2013; 36 (6): 1779-88.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012; 35 (6): 1364-79.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., Peters A.L., Tsapas A., Wender R., Matthews D.R. 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 (1): 140-9.
- Shi L., Ye X., Lu M., Wu E.O., Sharma H., Thomason D., Fonseca V.A. Clinical and economic benefits associated with the achievement of both HbA_{1c} and LDL cholesterol goals in veterans with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36 (10): 3297-304
- Stark Casagrande S., Fradkin J.E., Saydah S.H., Rust K.F., Cowie C.C. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. Diabetes Care. 2013; 36 (8): 2271-9.
- 10. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. http://www.fda.gov/downloads/ Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/ucm071627.pdf. Accessed 30 Oct 2015.
- 11. O'Keefe J.H., Abuannadi M., Lavie C.J., Bell D.S. Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc. 2011; 86 (2): 128-38.
- 12. Elley C.R., Kenealy T., Robinson E., Drury P.L. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes: a large prospective cohort study. Diabet Med. 2008; 25 (11): 1295-301.
- 13. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., Welch A., Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004; 141 (6): 413-20.
- 14. Holman R.R., Sourij H., Califf R.M. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. Lancet. 2014; 383 (9933): 2008-17.

Полный список литературы находится в редакции.

Подготовила Елена Рыженка

UA-1007 Approved October 2018



Таблица 2. Сопоставительная характеристика пациентов, получавших иНЗКТГ-2 и другие ССП

	Ингибитор НЗКТГ-2 N=154 523	Другой ССП N=154 523		
Возраст (лет), среднее значение	57,0 (9,9)	57,0 (10,1)		
Женщины	68,419 (44,3)	68,770 (44,5)		
Подтвержденное ССЗ	20,043 (13,0)	20,302 (13,1)		
Острый ИМ	3792 (2,5)	3882 (2,5)		
Нестабильная стенокардия	2529 (1,6)	2568 (1,7)		
СН	4714 (3,1)	4759 (3,1)		
Фибрилляция предсердий	5632 (3,6)	5698 (3,7)		
Инсульт	6347 (4,1)	6394 (4,1)		
Заболевание периферических артерий	5239 (3,4)	5229 (3,4)		
Микроангиопатия	42,214 (27,3)	42,221 (27,3)		
Хроническая болезнь почек	3920 (2,5)	4170 (2,7)		
Терапия ССЗ				
Антигипертензивные препараты	123,691 (80,0)	123,560 (80,0)		
Петлевые диуретики	14,280 (9,2)	14,314 (9,3)		
Тиазидные диуретики	42,444 (27,5)	42,509 (27,5)		
Ингибиторы АПФ	66,812 (43,2)	67,067 (43,4)		
БРА	48,718 (31,5)	48,443 (31,4)		
Статины	103,966 (67,3)	104,126 (67,4)		
Сахароснижающая терапия				
Метформин	121,496 (78,6)	123,429 (79,9)		
Препараты сульфонилмочевины	59,405 (38,4)	59,786 (38,7)		
Ингибитор ДПП-4	51,398 (33,3)	50,088 (32,4)		
Тиазолидиндион	13,649 (8,8)	12,970 (8,4)		
Агонист ГПП-1	31,352 (20,3)	27,086 (17,5)		
Инсулин	45,570 (29,5)	45,095 (29,2)		

Примечания: СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4,

Справка ЗУ

Дапаглифлозин в Украине зарегистрирован под торговым названием Форксига (AstraZeneca, Великобритания). В одной таблетке содержится 10 мг дапаглифлозина. Форксига показана на любом этапе сахароснижающей терапии при СД 2 типа, как в монотерапии, так и в комбинации с другими ССП и инсулином. Режим приема препарата Форксига – 1 раз/сут, независимо от приема пищи, способствует дополнительному повышению приверженности пациентов к лечению. Информация предоставлена согласно утвержденной инструкции [63.

Показання. Цукровий діабет 2 типу. Монотерапія

Коли дієта і фізичні вправи не забезпечують достатній глікемічний контроль у пацієнтів, для яких застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату.

Додаткова комбінована терапія. У поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін, коли ці препарати разом із дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній глікемічний контроль.

Безпека застосування препарату

для серцево-судинної системи

Незалежний експертний комітет розглянув випадки явищ із боку серцево-судинної системи у рамках клінічної програми з дослідження препарату Форксіга та дійшов висновку, що застосування препарату Форксіга не пов'язано із збільшенням ризику розвитку серцево-судинних явищ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Рис.б. Оценка риска развития госпитализации из-за СН у пациентов, принимающих иНЗКТГ-2 или другие ССП

принимающих инэк 11-2 или другие ССП					
База данных	N	Количество событий			ОР (95% ДИ)
США	233798	298		HEH	0,55 (0,44, 0,69)
Норвегия	25050	278		H	0,62 (0,49, 0,79)
Дания	18 468	167		⊢	0,77 (0,59, 1,01)
Швеция	18378	191		⊢≣⊣	0,61 (0,45, 0,82)
Великобритания	10 462	16	—		0,36 (0,12, 1,13)
Германия	2900	11	-	 -	0,14 (0,03, 0,68)
Всего	309056	961		•	0,61 (0,51, 0,73)
		I	Преимущество ингибит	оров НЗКТГ-2 ◀	Преимущество других ССП
		Отношение	рисков: 0,05 0,10	0,25 0,50 1,	00 2,00
	Р	-значение для	сравнения иН	ВКТГ-2 с другим	ССП: <0,001

Примечание: другие ССП включали метформин, сульфонилмочевину, иДПП4, агонист ГПП-1, тиазолидиндион, инсулин

Рис. 7. Оценка риска развития смерти от любой причины у пациентов, принимающих иНЗКТГ-2 или другие ССП

	-					
База данных	N	Количество событий			ОР (95% ДИ)	
США	143 264	250	⊢-≣	I I	0,38 (0,29, 0,50)	
Норвегия	25050	364	⊢	1	0,55 (0,44, 0,68)	
Дания	18 468	323		1	0,46 (0,37, 0,57)	
Швеция	18378	317	⊢	i I	0,47 (0,37, 0,60)	
Великобритания	10462	80	⊢—		0,73 (0,47, 1,15)	
Всего	215 622	1334	•	1	0,49 (0,41, 0,57)	
Преимущество ингибиторов НЗКТГ-2 → Преимущество других ССП Отношение рисков: 0,25 0,50 1,00 2,00 Р-значение для сравнения иНЗКТГ-2 с другим ССП: <0,001						

Примечание: другие ССП включали метформин, сульфонилмочевину, иДПП4, агонист ГПП-1, тиазолидиндион, инсулин.

НА БУДЬ-ЯКОМУ ЕТАПІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ^{1,2}

ФОРКСІГА / КСІГДУОпролонг





Значуще зниження НЬА1с^{3,4}



Додаткове зниження артеріального тиску^{#3,4}



Додаткове зниження маси тіла^{#3,4}





серед інгібіторів НЗКТГ2 за кількістю призначень у світі⁵⁻⁷



社会和有限



#Дапатліфпозин не показано для лікування кадлицкової маси тіла або артеріальної гіпергензії². Зниження маси тіла та зноження артеріальног тиску — додаткові переваги, які були продемонстровані впродож клінічних досліджень³⁴

Threparypa: 1. Interpryus a grain weigniveron secrosysawer prenapary Opporing: a kease MO3 Vypaien № 1123 sig 23:12:2013, P.D. № UA/1398/01/01, UA/1390/201/02. 3wileu eleceno Havas MO3 Vypaien № 5:09 sig 12:05:2017 p. 3. Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metal: 2015 Jun; 17(6):581–90. 4. Henry R, et al. Int. J Clin Pract. 2012;66(5):446–456. 5. QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), December 2016 (Spain); QuintilesIMS Longitudinal Patient Databases (CSD LPD), Decem

Kaparta deposandi gas wagawan aarnoquaasa integrativa proposan pro

AstraZeneca