

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на пути к сердечно-сосудистому благополучию при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек

Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) впервые появились как новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, обладающих умеренной эффективностью в снижении уровня гликированного гемоглобина, которые также были способны вызывать потерю веса и снижение артериального давления без значительного риска гипогликемии. Однако анализ результатов проведенных исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа на фоне терапии иНГЛТ-2 продемонстрировал доказательств нефропротекции, что привело к началу испытаний по почечным исходам. Полученные данные показали, что протективные эффекты иНГЛТ-2 против сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа не зависят напрямую от их сахароснижающей активности, при этом их особое клиническое значение демонстрируется в снижении риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, прогрессирования диабетической болезни почек (ДБП), а также снижении частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE).

На сегодняшний день известно, на фоне диабетической нефропатии сердечно-сосудистые последствия становятся более серьезными. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) при диабете чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от терминальной почечной недостаточности. ДБП, по-видимому, является не только маркером повышенного сердечно-сосудистого риска, но и участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение традиционных факторов риска, таких как гипертония, гиперлипидемия и ожирение, не может полностью объяснить худшие сердечно-сосудистые и смертельные исходы при ХБП.

В настоящем обзоре речь пойдет о роли иНГЛТ-2 в исходах СД 2 типа, осложненного развитием ХБП, и будут освещены предположительные механизмы нефропротективного действия данной группы препаратов.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая безопасность, хроническая болезнь почек, канаглифлозин.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Скуридина Д. В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на пути к сердечно-сосудистому благополучию при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):45-59. doi: 10.15829/2713-0177-2023-19. EDN FTNBWU



The role of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the path to cardiovascular well-being in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Demidova T. Yu., Skuridina D. V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

SGLT-2 inhibitors first emerged as a new class of oral hypoglycemic drugs with modest efficacy in lowering HbA_{1c} levels, which were also capable of inducing weight loss and lowering blood pressure without a significant risk of hypoglycemia. However, an analysis of the results of studies conducted to assess cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) during iSGLT-2 therapy showed evidence of nephroprotection, which led to the initiation of trials on renal outcomes. The data obtained showed that the protective effects of iSGLT-2 against cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes do not directly depend on their hypoglycemic activity, while their particular clinical significance is demonstrated in reducing the risk of hospitalization for heart failure (HF), progression of diabetic kidney disease (RDk), as well as a reduction in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE).

Today it is known that against the background of diabetic nephropathy, cardiovascular consequences become more serious. CKD patients with diabetes are more likely to die from cardiovascular causes than from end-stage renal disease. Diabetic kidney disease appears to be not only a marker of increased cardiovascular risk, but also involved in the pathogenesis of cardiovascular disease. An increase in traditional risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, and obesity cannot fully explain the worse cardiovascular and fatal outcomes in CKD.

This review will focus on the role of iSGLT-2 in the outcomes of type 2 DM complicated by the development of CKD, and will highlight the putative mechanisms of the nephroprotective action of this group of drugs.

Keywords: sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular safety, chronic kidney disease, canagliflozin.

For citation: Demidova T. Yu., Skuridina D. V. The role of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the path to cardiovascular well-being in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):45-59. doi: 10.15829/2713-0177-2023-19. EDN FTNBUW

Введение

Испытания по сердечно-сосудистым исходам (CVOTs; Cardiovascular Outcome Trial) продемонстрировали преимущество многих ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) над плацебо в отношении кардиоваскулярных исходов у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) или рисками развития данной патологии. Но анализ результатов проведенных исследований продемонстрировал и доказательства нефропротекции, что привело к началу испытаний по почечным исходам.

Исследование CREDENCE впервые показало, что иНГЛТ-2 (канаглифлозин) уменьшает частоту почечных исходов в качестве основных у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП), а также существенно снижает альбуминурию. Исследование DAPA-CKD (дапаглифлозин у пациентов с ХБП) подтвердило достижение нефропротективного эффекта у пациентов с ХБП не только на фоне СД 2 типа, но и у пациентов без диабета. На основании этого Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) объявило дапаглифлозин прорывной терапией в лечении пациентов с ХБП независимо от наличия СД. Таким образом, иНГЛТ-2 стали одним из эпохальных достижений нефрологии за последние два десятилетия после демонстрации нефропротективного действия ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с диабетической нефропатией.

Протективные эффекты иНГЛТ-2 против сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа по всей видимости не зависят от их сахароснижающей активности, при этом их особое клиническое значение демонстрируется в снижении риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) и прогрессирования ХБП, а также снижении частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).

В настоящем обзоре речь пойдет о роли иНГЛТ-2 в исходах СД 2 типа, осложненного развитием ХБП, и будут освещены предположительные механизмы нефропротективного действия данной группы препаратов.

Влияние ХБП на сердечно-сосудистые события при СД 2 типа

Распространенность ХБП при диабете 2 типа составляет от 25% до 40% [1]. При этом на фоне диабетической нефропатии сердечно-сосудистые последствия становятся более серьезными. Пациенты с ХБП при диабете чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от терминальной почечной недостаточности. Диабетическая болезнь почек (ДБП), по-видимому, является не только маркером повышенного сердечно-сосудистого риска, но и участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Увеличение традиционных факторов риска (ФР), таких как гипертония, гиперлипидемия и ожирение, не может полностью объяснить худшие сердечно-сосудистые и смертельные исходы при ХБП.

На сегодняшний день доказано существование перекрёстной связи между почечной и СН. Тяжелая почечная недостаточность приводит к вторичной артериальной гипертензии и анемии, тем самым создавая дополнительную нагрузку для сердечно-сосудистой системы и усугубляя течение СН. В свою очередь, сочетание более низкого сердечного выброса и повышенного почечного венозного давления снижают почечный кровоток. Кроме того, активация симпатической нервной системы и РААС при СН вызывает сужение приносящих клубочковых артериол, снижая клубочковую фильтрацию. Это двунаправленное взаимодействие между сердцем и почками создает патогенетический порочный круг.

Наличие СД 2 типа и заболевания почек повышает общий риск смерти на 23% [2]. При СД 2 десятилетняя смертность увеличивается примерно в 4 раза у пациентов с альбуминурией и сохраненной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), примерно в 5 раз у пациентов со снижением СКФ без альбуминурии и примерно в 10 раз у пациентов с сочетанием нарушения СКФ и альбуминурии (рис. 1) [3].

Риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 возрастает по мере увеличения альбуминурии и снижения рСКФ (рис. 2, 3) [4].

Данные Us Renal Data System (USRDS) 2020 показали, что пациенты с ХБП чаще страдают сердеч-

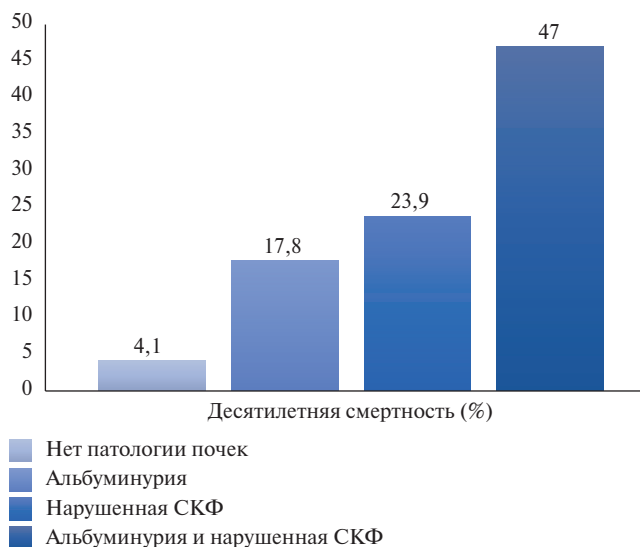


Рис. 1. Показатель десятилетней смертности среди пациентов с СД 2 типа с момента манифестации почечной патологии [3].

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

но-сосудистой патологией. Распространенность ССЗ у лиц с прогрессирующей ХБП — ~75,3% у пациентов со стадиями ХБП С4-5, 66,6% у пациентов с ХБП С3, 63,4% у пациентов с ХБП С1-2 и 37,5% у пациентов без ХБП.

Консорциум CKD Prognosis Consortium (CKD-PC) провел серию метаанализов, которые включали >100 тыс. участников. Более низкая рСКФ и более высокая альбуминурия были независимо связаны с более высокой смертностью от ССЗ после учета потенциальных факторов, таких как диабет и кровяное давление (табл. 1). При этом ХБП связана с несколькими ССЗ, включая ИБС, инсульт, СН, заболевание периферических артерий (ЗПА), аневризму брюшной аорты и венозный тромбоз. CKD-PC показал, что как рСКФ, так и микроальбуминурия более тесно связаны с СН и смертностью от ССЗ, чем с ИБС и инсультом. Хотя сильная связь между ХБП и конкретными исходами ССЗ не полностью понятна, микрососудистые заболевания могут играть определенную роль. Следует отметить, что микрососудистые заболевания были вовлечены в развитие СН и в прогрессирование ЗПА, а альбуминурия тесно связана с ампутациями нижних конечностей.

Несколько исследований также показали, что гипертрофия левого желудочка, которая является мощным предшественником СН с сохраненной фракцией выброса, является одним из наиболее распространенных сердечных проявлений при ХБП. Связь ХБП с инцидентной или распространенной фибрилляцией предсердий была устойчивой в нескольких исследованиях.

В нескольких исследованиях сообщалось, что ХБП связана с внезапной сердечной смертью. Различные механизмы, включая объемную перегрузку, симпатическую гиперактивность, аномалии электролитов

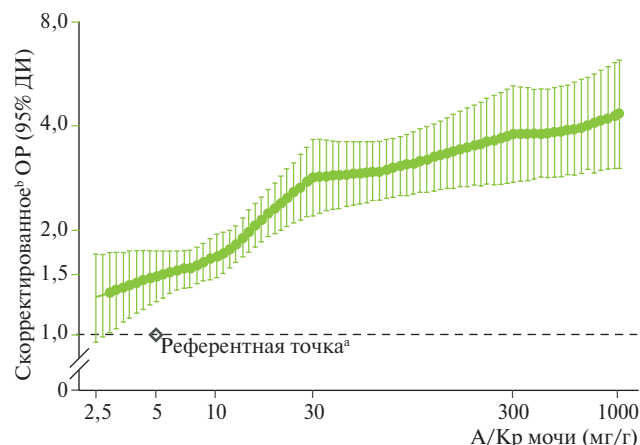


Рис. 2. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в зависимости от А/Кр мочи (среди пациентов с СД) [4].

Примечание: ^а — референтная точка у пациентов без СД, с которой проводились сравнения: для А/Кр мочи — 5 мг/г. ^б — скорректированы с поправкой на возраст, пол, расу, курение, анамнез ССЗ, концентрацию общего холестерина, ИМТ и альбуминурию.

Сокращения: А/Кр — альбумин/креатинин, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет.

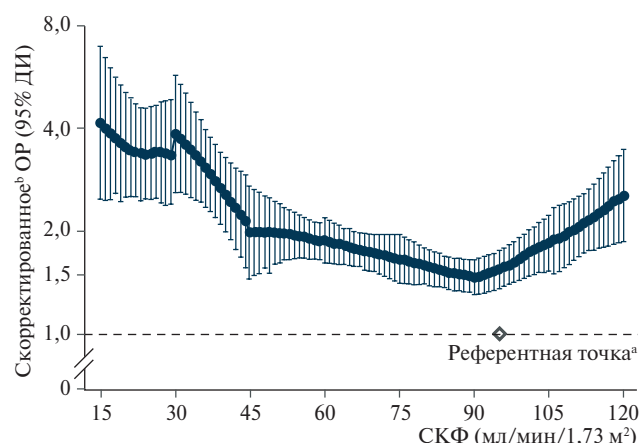


Рис. 3. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин в зависимости от значений рСКФ (среди пациентов с СД) [4].

Примечание: ^а — референтная точка у пациентов без СД, с которой проводились сравнения: для СКФ — 95 мл/мин/1,73 м². ^б — скорректированы с поправкой на возраст, пол, расу, курение, анамнез ССЗ, концентрацию общего холестерина, ИМТ и альбуминурию.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

и вызванный диализом гемодинамический стресс, способствуют этому повышенному риску внезапной сердечной смерти при ХБП.

Стоит отметить, что два клинических биомаркера, используемых для определения ХБП — СКФ и альбуминурия — могут отражать различные патологические механизмы. Например, наличие уремических токсинов и изменения в минеральном обмене костной ткани тесно связаны со снижением СКФ, тогда как эндотелиальная дисфункция и воспаление тесно связаны с альбуминурией [5].

Таблица 1
Стадии KDIGO ХБП и риск смертности от ССЗ [5]

Категории рСКФ (мл/мин/1,73 м²)		Категории альбуминурии (мг альбумин/г креатинина)			
		A1	A2		A3
		<10 мг/г	10-29 мг/г	30-299 мг/г	300 мг/г
C1	≥105	0,93 (0,74-1,16)	1,22 (1,04-1,72)	2,46 (1,88-3,23)	2,69 (1,36-5,32)
	90-104	1 (reference)	1,63 (1,20-2,19)	1,82 (1,36-2,45)	4,77 (3,16-7,22)
C2	75-89	1,03 (0,85-1,24)	1,48 (1,23-1,78)	1,73 (1,29-2,23)	4,01 (2,62-6,14)
	60-74	1,09 (0,92-1,29)	1,48 (1,31-1,91)	2,18 (1,58-3,02)	4,23 (2,95-6,06)
C3a	45-59	1,52 (1,18-1,97)	2,38 (1,91-2,96)	3,13 (2,23-4,22)	4,97 (3,7-6,66)
C3b	30-44	2,40 (1,80-3,21)	3,07 (1,73-5,44)	4,12 (2,84-5,98)	6,10 (4,08-9,10)
C4	15-29	13,51 (4,89-37,35)	7,99 (1,95-8,57)	5,60 (3,66-8,57)	9,49 (4,97-18,10)
C5	<15				

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

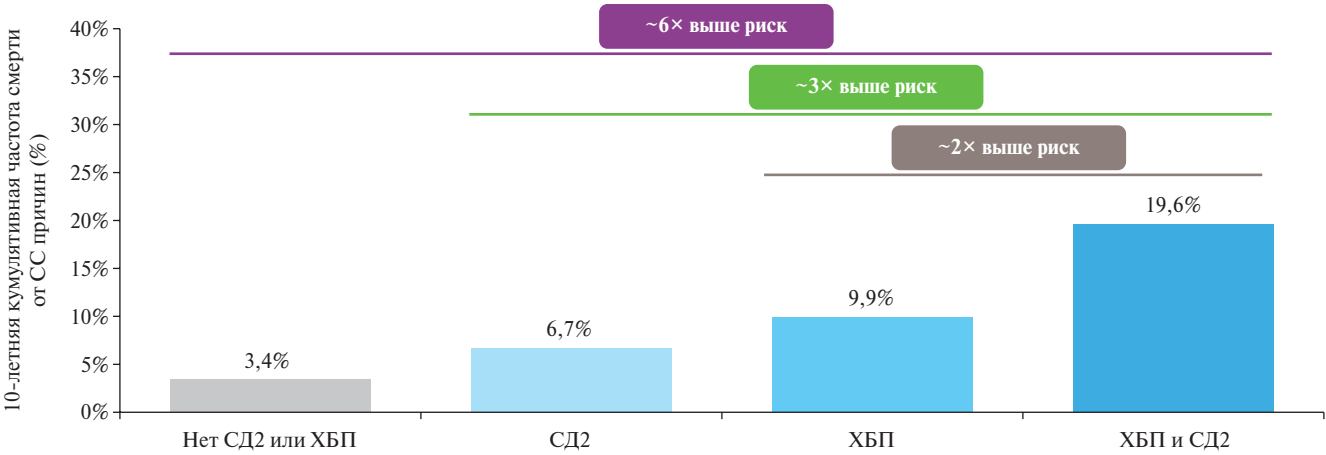


Рис. 4. Стандартизированная 10-летняя смертность от сердечно-сосудистых причин в зависимости от наличия СД 2 типа и/или ХБП [2].
Сокращения: СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек.

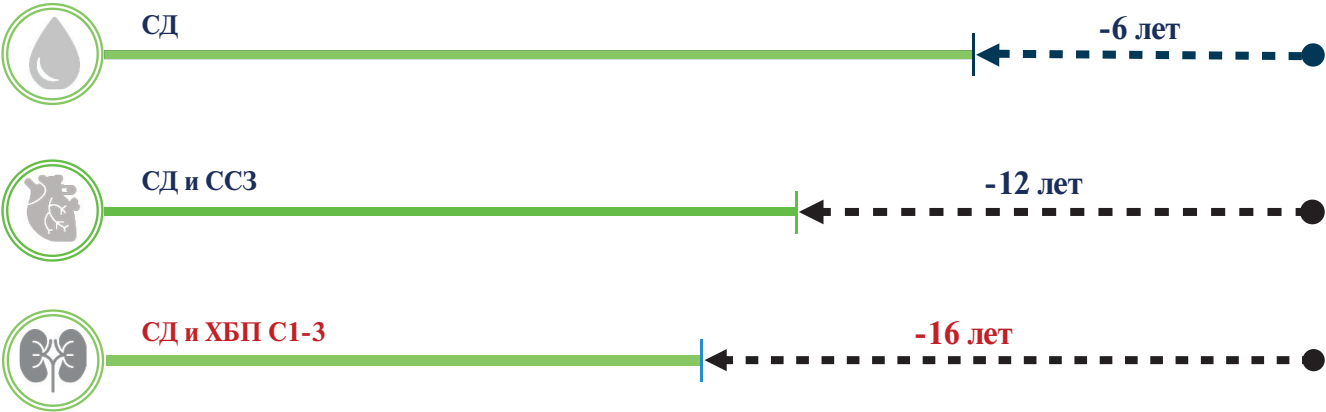


Рис. 5. Предполагаемое сокращение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с диабетом в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний [6].
Сокращения: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

Как известно, хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия приводят к ХБП, вызывая гиперфильтрацию и гипертрофию клубочков с последующим расширением мезангия и накоплением вне-

клеточного матрикса, что в дальнейшем приводит к потере подоцитов, разрушению мезангия и клубочковому фиброзу. Таким образом, создается еще один порочный круг, в котором сочетание СД 2 типа и эс-

иНГЛТ-2 С ОСОБЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ²

Инвокана® канаглифлозин



Инвокана®
канаглифлозин

Эффективнее других иНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹

Инвокана® — первый в России иНГЛТ
с зарегистрированным почечным показанием^{2*}

Показана для снижения риска
серьёзных сердечно-сосудистых
осложнений у пациентов с СД²

* у пациентов с СД 2 типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа;
СД2 — сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783–94.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®*

Инвокана® (канаглифлозин). РУ- ЛП-002977. Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «плетельные» диуретики при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² прием препарата Инвокана® может быть продолжен в дозе 100 мг/сут у принимавших его ранее пациентов, если же препарат ранее не назначался, то начинать его прием не следует. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: баланс и/или баланспотит, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения); гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллажурия; вульвовагинальный кандидоз; дислипидия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Нарушение функции почек. Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»). Диабетический кетоацидоз (ДКА): следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. Ампутация нижних конечностей: до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье): сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. Лабораторный анализ мочи: вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет): у пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объема циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. Грибковые инфекции половых органов: отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). Инфекции мочевыводящих путей: у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема канаглифлозина. Сердечная недостаточность: опыт применения препарата при III функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения канаглифлозина в клинических исследованиях у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими нежелательными нарушениями как непереносимость галактозы лактозы, тотальный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Препарат не относится к содержащим натрий препаратам. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту.

* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 17.08.2022 (CCDS 17.0)

**Владелец регистрационного удостоверения/
организация, принимающая претензии потребителей:**
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:
Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00144

Merck

Таблица 2

иНГЛТ-2 и данные о комбинированных почечных исходах клинических испытаний [9]

Исследование (ссылка)	Критерии включения	Почечный исход	Отношение рисков (95% ДИ)
EMPA-REG Outcome [10]	СД 2 типа с установленным ССЗ и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ²	Комбинированный почечный исход: УСК, сопровождающееся снижением СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м ² , началом заместительной почечной терапии или смертью от почечной недостаточности	0,54 (0,4-0,75)
CANVAS [11]	СД 2 типа, возрасте ≥ 30 лет с АССЗ или возраст ≥ 50 лет с ≥ 2 факторами риска ССЗ (длительность СД 2 типа ≥ 10 лет, САД >140 мм рт.ст., прием ≥ 1 антигипертензивных препаратов, курение, микро/макроальбуминурия, ЛВП <1 ммоль/л) и СКФ >30 мл/мин/1,73 м ²	Комбинированный почечный исход: УСК, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,53 (0,33-0,84)
DECLARE-TIMI 58 [12]	СД 2 типа, возраст ≥ 40 лет, с АССЗ или риском их появления и клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин	Комбинированный почечный исход: устойчивое снижение СКФ на $\geq 40\%$, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,53 (0,43-0,66)
CREDENCE [13]	СД 2 типа, возраст ≥ 30 лет и ХБП (СКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м ² и А/Кр >300 -5000); на стабильной дозе ингибиторов РААС в течение как минимум 4 нед. до рандомизации	Комбинированный вторичный специфический почечный исход: УСК, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,66 (0,53-0,81)
		Исследовательский комбинированный почечный исход: диализ, трансплантация почки или почечная смерть	0,72 (0,54-0,97)
VERTIS-CV [14]	СД 2 типа, возраст ≥ 40 лет с установленными АССЗ	Комбинированный почечный исход: УСК, заместительная почечная терапия или смерть от почечных причин	0,81 (0,63-1,04)
DAPA-CKD [15]	Пациенты с или без СД 2 типа и ХБП (СКФ 25-75 мл/мин/1,73 м ² и А/Кр 200-5000); на стабильной дозе ингибиторов РААС в течение как минимум 4 нед. до рандомизации	Комбинированный почечный исход: снижение СКФ $\geq 50\%$, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,56 (0,45-0,68)
SCORED [16]	Взрослые пациенты с СД 2 типа и ХБП (СКФ 25-60 мл/мин/1,73 м ²) и дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска	Комбинированный почечный исход: устойчивое снижение $\geq 50\%$ СКФ, диализ, трансплантация почки или устойчивая СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² в течение ≥ 30 дней	0,71 (0,46-1,08)
DAPA-HF [17]	Взрослые пациенты с или без СД 2 типа с установленной ХСН и сниженной ФВ	Комбинированный почечный исход: сниженная СКФ ($\geq 50\%$) сохраняется в течение ≥ 28 дней; терминальная стадия ХБП или смерть от почечных причин	0,71 (0,44-1,16)

Сокращения: А/Кр — альбумин/креатинин, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеины высокой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УСК — удвоение суточного креатинина, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

сенциальной гипертензии приводит к ХБП, что может вызвать вторичную гипертензию и дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности и ухудшению прогноза при наличии СН [3].

Безусловно, наличие ХБП на фоне СД ассоциировано с многократным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [2] (рис. 4).

Кроме того, на сегодняшний день показано, что сочетание СД и ХБП С1-3 сокращает продолжительность жизни на 16 лет [6] (рис. 5).

Связь между ДБП и ССЗ неоспорима и должна быть принята во внимание при профилактике ССЗ у пациентов с СД 2 типа [7].

Роль иНГЛТ-2 в почечных исходах СД 2 типа при ХБП

На сегодняшний день убедительно доказано, что раннее достижение целевых показателей гликемии оказывает наибольший эффект в снижении риска развития макрососудистых осложнений, сохраняя этот потенциал, даже если интенсивный гликемический контроль в дальнейшем не поддерживается [8]. Но несмотря на современные немедикаментозные и фармакологические вмешательства, риск как ССЗ, так и ХБП у лиц с СД все еще остается повышенным.

иНГЛТ-2 представляют собой значительный терапевтический прогресс в лечении пациентов с ХБП

независимо от продолжительности и тяжести течения СД 2 типа. Более того, доказательства их нефропротективной защиты были продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с участием пациентов с СД 2 типа и без него, у которых были различные заболевания сердца и почек на разных стадиях (табл. 2) [9].

Микроальбуминурия является одновременно маркером повреждения клубочков и ФР ССЗ. иНГЛТ-2 продемонстрировали способность как предотвращать развитие микроальбуминурии, так и восстанавливать нормальную экскрецию альбумина с мочой. Проведенные анализы сердечно-сосудистых исходов (CVOT) с участием иНГЛТ-2 с успехом представили доказательства защиты почек при СД 2 типа.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME [10] было включено 7020 пациентов с СД 2 типа и установленным диагнозом атеросклеротических ССЗ (АССЗ). У 25,5% участников исходная рСКФ была <60 мл/мин/1,73 м², у 28,7% — наблюдалась микроальбуминурия, а у 11,0% — макроальбуминурия. Вторичный анализ показал, что у пациентов, получавших эмпаглифлозин, с большей вероятностью наблюдалось устойчивое улучшение от микроальбуминурии до нормоальбуминурии (отношение рисков (ОР) 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,22–1,67) и от макроальбуминурии к нормоальбуминурии (ОР 1,82, 95% ДИ: 1,40–2,37). Комбинированный анализ программы CANVAS [11] (с применением канаглифлозина) показал, что возникновение комбинированного почечного исхода в виде стойкого снижения рСКФ на $\geq 40\%$, потребности в заместительной почечной терапии или смерти от почечных причин было снижено на 40% в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо. В исследовании DECLARE-TIMI 58 [12] с группой участников с самым низким сердечно-сосудистым риском (по сравнению с двумя предыдущими исследованиями) применение дапаглифлозина ассоциировалось со снижением комбинированного исхода на 24% (в виде снижения более чем на 40% рСКФ, развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин). При вторичном анализе исследования VERTIS-CV [14], в котором участвовала группа пациентов с СД 2 типа и установленным диагнозом АССЗ, эртуглифлозин показал благоприятный рост рСКФ по сравнению с плацебо, равный 0,75 мл/мин/1,73 м² в год. Вторичный анализ подтвердил значительное снижение частоты комбинированного исхода для почек, включая устойчивое $\geq 40\%$ снижение рСКФ, диализ/трансплантацию или почечную смерть, а также другие исходы, связанные с почками, что в целом согласуется с другими препаратами этого класса.

Вопрос о защите почек с помощью ингибирования НГЛТ-2 у пациентов с установленной про-

теинурической стадией ХБП был впервые оценен в исследовании CREDENCE [13], в которое были включены пациенты с СД 2 типа, альбуминурией и исходной рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м². Средняя исходная рСКФ составила 56,2 мл/мин/1,73 м² при медиане соотношения альбумин/креатинин 927 мг/г. У 30% участников рСКФ была <45 мл/мин/1,73 м², а у 88% соотношение альбумин/креатинин — >300 мг/г. CREDENCE был прекращен досрочно после медианы наблюдения 2,62 года в связи с получением убедительных данных об эффективности. Первичный комбинированный исход (удвоение сывороточного креатинина, тХПН или почечная или сердечно-сосудистая смерть) были зарегистрированы на 30% реже в группе, получавшей канаглифлозин. Скорость снижения рСКФ была значительно снижена у тех, кто получал канаглифлозин, по сравнению с плацебо ($-1,85 \pm 0,13$ vs $-4,59 \pm 0,14$ мл/мин/1,73 м² в год). Предполагается, что назначение канаглифлозина способно отсрочить развитие тХПН более чем на 15 лет. Важно отметить, что данные CREDENCE не зависели от исходной рСКФ, соотношения альбумин/креатинин, гликемического статуса, типа блокады РААС и АССЗ.

В дополнение к CREDENCE, в исследовании SCORED [13] также изучалось влияние сотаглифлозина, двойного ингибитора НГЛТ-1 и -2, у пациентов с СД 2 типа и ХБП с медианой рСКФ 44,5 мл/мин/1,73 м². В нем сообщалось о снижении на 29% комбинированной конечной точки в виде устойчивого снижения рСКФ на $\geq 50\%$ или развития тХПН. Медиана продолжительности наблюдения составила 16 мес.

В настоящее время появляются доказательства протекции почек с помощью иНГЛТ-2 у пациентов с ХБП 4 стадии. DAPA-CKD [15] включало 624 (14%) участников с СКФ <30 мл/мин/1,73 м². У пациентов, получавших дапаглифлозин, наблюдалось снижение на 29% (95% ДИ: 0,49–1,02) конечных почечных исходов, включающих стойкое снижение СКФ на 50%, тХПН или смерть от почечных причин. Кроме того, не было обнаружено взаимосвязи со статусом диабета или степени альбуминурии.

В исследовании EMPEROR-Reduced у 204 пациентов исходно была 4 стадия ХБП, а влияние эмпаглифлозина на почечные исходы было одинаковым для всех категорий СКФ [18].

В III фазе исследования с участием 277 пациентов с ХБП 4 стадии и средней СКФ 23,6 мл/мин/1,73 м², которых лечили сотаглифлозином или плацебо в течение 52 нед., ингибирование НГЛТ-2 приводило к резкому падению СКФ и значительному снижению альбумин-креатининового соотношения, приводя к активации защитных механизмов почек [19].

Таким образом, результаты CVOT продемонстрировали преимущества для сердечно-сосудистой

системы и почек независимо от исходной функции почек, сердечно-сосудистого риска или гликемического контроля.

Двухфазный эффект иНГЛТ-2 на рСКФ

иНГЛТ-2 проявляют двухфазный эффект на рСКФ, определяя начальное и обратимое снижение в краткосрочной перспективе с последующим существенным сохранением при дальнейшем длительном наблюдении.

Данный эффект продемонстрирован в результатах исследований EMPA-REG и CANVAS. Результаты EMPA-REG оценивали влияние эмпаглифлозина на рСКФ исходно, на фоне терапии и в долгосрочной перспективе после отмены препарата. После первоначального снижения рСКФ в течение первых 4 нед., во время наблюдения в течение 192 нед. отмечалась стабилизация рСКФ [10]. Первоначальное снижение рСКФ на фоне терапии эмпаглифлозином составило $0,19 \pm 0,11$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ с дальнейшей длительной стабилизацией рСКФ. У пациентов, получавших плацебо, наблюдалось прогрессивное снижение рСКФ на $1,67 \pm 0,13$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Полученные результаты подчеркнули нефропротективные свойства иНГЛТ-2 в долгосрочной перспективе. Аналогичным образом в исследовании CANVAS при приеме канаглифлозина сообщалось о значительно менее выраженном снижении рСКФ, чем при приеме плацебо (разница составила $1,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в год) [11].

Таким образом, первоначальное снижение рСКФ, вторичное по отношению к лечению глифлозинами, не исключает клинических преимуществ, наблюдаемых в долгосрочной перспективе, и происходит по специфическому функциональному механизму. Ингибирование транспортеров Na^+ /глюкозы модифицируют нагрузку натрия, поступающего в плотное пятно (macula densa), тем самым вызывая гиперфильтрацию почек. Затем гидростатическое давление внутри капсулы Боумена снижается с последующим снижением рСКФ. Однако, как сообщалось, на мышинных моделях, после первоначального снижения увеличение реабсорбции NaCl в петле Генле способствует стабилизации СКФ и сохранению функции почек в долгосрочной перспективе.

Эти характеристики подтверждают потенциальную роль иНГЛТ-2 в дополнении к блокаторам РААС у лиц с СД 2 типа и ХБП. Поскольку этот эффект наблюдался для всех иНГЛТ-2, его можно считать классовым эффектом.

иНГЛТ-2 при терминальной стадии почечной недостаточности

В наблюдательных анализах остаточная функция почек (ОФП), определяемая как остаточный клиренс креатинина и мочевины, обеспечивается оставшими-

ся функциональными нефронами у человека с тХПН и связана со снижением смертности среди взрослых, находящихся на диализе. Учитывая, что заместительная почечная терапия обычно начинается при СКФ 5-10 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, у большинства взрослых в начале диализа еще имеется ОФП. Однако со временем происходит прогрессирующая потеря ОФП, что также способствует повышению смертности у пациентов на диализе. На сегодняшний день ингибирование РААС является единственной фармакологической стратегией с некоторыми доказательствами сохранения ОФП у диализных пациентов.

В исследованиях на животных было показано, что ингибирование НГЛТ-2 уменьшает перитонеальный фиброз и улучшает перитонеальную ультрафильтрацию, что потенциально позволяет использовать более низкие концентрации глюкозы в растворах для перитонеального диализа.

Фармакокинетику и фармакодинамику эмпаглифлозина изучали у восьми пациентов с тХПН, при этом не наблюдалось различий в периоде полувыведения по сравнению с лицами с нормальной функцией почек, а также не было различий в площади под кривой по сравнению с лицами с легкой, средней и тяжелой ХБП [9].

Полученные данные дают основания предполагать несомненную пользу назначения иНГЛТ-2 для сердечно-сосудистой системы у пациентов даже с преддиализными стадиями ХБП. Остаются перспективными исследования применения иНГЛТ на фоне заместительной почечной терапии.

иНГЛТ-2 у реципиентов почечного трансплантата (РПТ)

В единственном на сегодняшний день РКИ Halden TAS, et al. [20] наблюдали 44 стабильных РПТ с посттрансплантационным СД для приема эмпаглифлозина или плацебо в течение 24 нед. Анализ данных о функции почек показал, что СКФ была снижена в группе эмпаглифлозина через 8 нед. лечения (-4 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) по сравнению с группой плацебо (-1 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$), что соответствует снижению клубочкового давления. Лечение эмпаглифлозином также приводило к значительному снижению массы тела и улучшению гликемического контроля при хорошей переносимости.

Влияние иНГЛТ-2 в долгосрочной перспективе на почечные осложнения, а также безопасность у РПТ вызывают значительный интерес к исследованиям долгосрочных кардиоренальных осложнений среди данной группы пациентов [9].

Механизмы нефропротекции иНГЛТ-2

К возможным механизмам, благодаря которым иНГЛТ-2 меняют течение ХБП, относят:

— системные и клубочковые гемодинамические изменения,

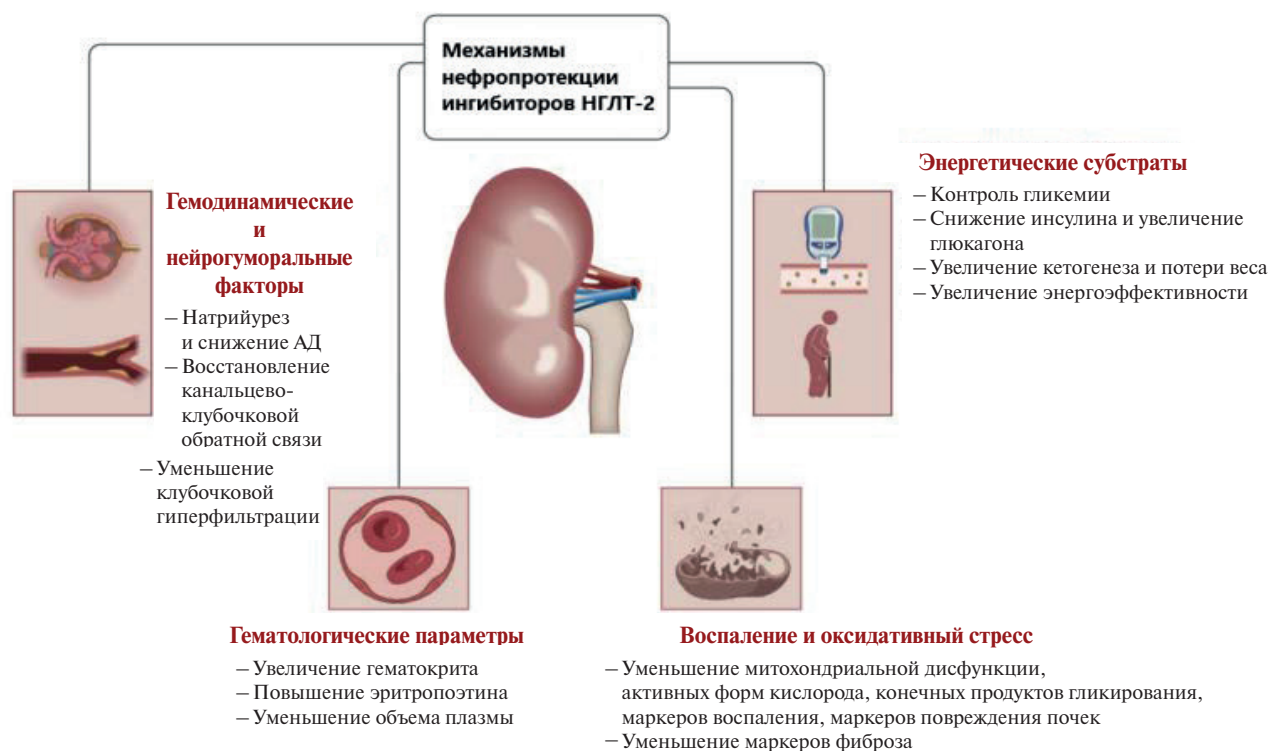


Рис. 6. Влияние иНГЛТ-2 на системную и почечную гемодинамику, энергетический субстрат, гематологические параметры и воспаление, которые потенциально опосредуют наблюдаемую клиническую протекцию почек [9].

Сокращения: АД — артериальное давление, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный контранспортер 2 типа.

— метаболическую пользу,
— уменьшение воспаления и процессов окислительного стресса (рис. 6) [9].

иНГЛТ-2 и гемодинамические эффекты

В условиях гипергликемии реабсорбция натрия и глюкозы, осуществляемая НГЛТ-2 в проксимальных канальцах, приводит к снижению поступления натрия в дистальные канальцы и плотное пятно. Такое снижение натрия приводит к дилатации приносящей артериолы посредством нарушенной канальцево-клубочковой обратной связи, повышению внутриклубочкового давления и гиперfiltrации, что является ФР прогрессирования почечных заболеваний. Натрийурез в проксимальных канальцах, связанный с ингибированием НГЛТ-2, восстанавливает поступление натрия в дистальные отделы и канальцево-клубочковую обратную связь, это приводит к вазоконстрикции приносящей артериолы и уменьшению почечной filtration и внутриклубочкового давления. Данное падение внутриклубочкового давления отражается в снижении СКФ на 2-5 мл/мин/1,73 м² после начала приема иНГЛТ-2 [9].

Снижение почечной гиперfiltrации определяет подавление альбуминурии. Кроме того, активная работа трубчатого транспорта, вызванная гиперfiltrацией, вызывает потребление кислорода. Последующая гипоксия участвует в развитии интерстициального фиброза почек. За счет снижения клубочковой гиперfiltrации иНГЛТ-2 спо-

собствуют снижению потребления кислорода, тем самым способствуя сохранению функции почек. Кроме того, снижение внутригломерулярного давления иНГЛТ-2 может также вызвать подавление как воспаления, так и механизмов клубочкового фиброза, типичных для диабетической нефропатии [21] (рис. 7).

Благоприятные эффекты ингибирования НГЛТ-2 на системную гемодинамику связаны с внутриклубочковыми гемодинамическими изменениями и также влияют на нефропротекцию. Ингибирование НГЛТ-2 снижает систолическое артериальное давление (АД) примерно на 3-6 мм рт.ст. и диастолическое — примерно на 1-2 мм рт.ст. с улучшением функции эндотелия и показателей жесткости аорты. Снижение АД наблюдается независимо от гипертонического статуса и распространяется на пациентов с низкой СКФ [9].

Гипотеза "умного диуреза"

Несколько испытаний показали, что снижение числа госпитализаций по поводу хронической СН наблюдается почти сразу после начала НГЛТ-2, т.е. всего через 1 мес. Это подтверждает концепцию о том, что данные преимущества отражают улучшение состояния гемодинамики. Считается, что иНГЛТ-2 могут снизить нагрузку на желудочки за счет уменьшения преднагрузки благодаря своим мочегонным и натрийуретическим эффектам. Фактически, изменения маркеров объема плазмы

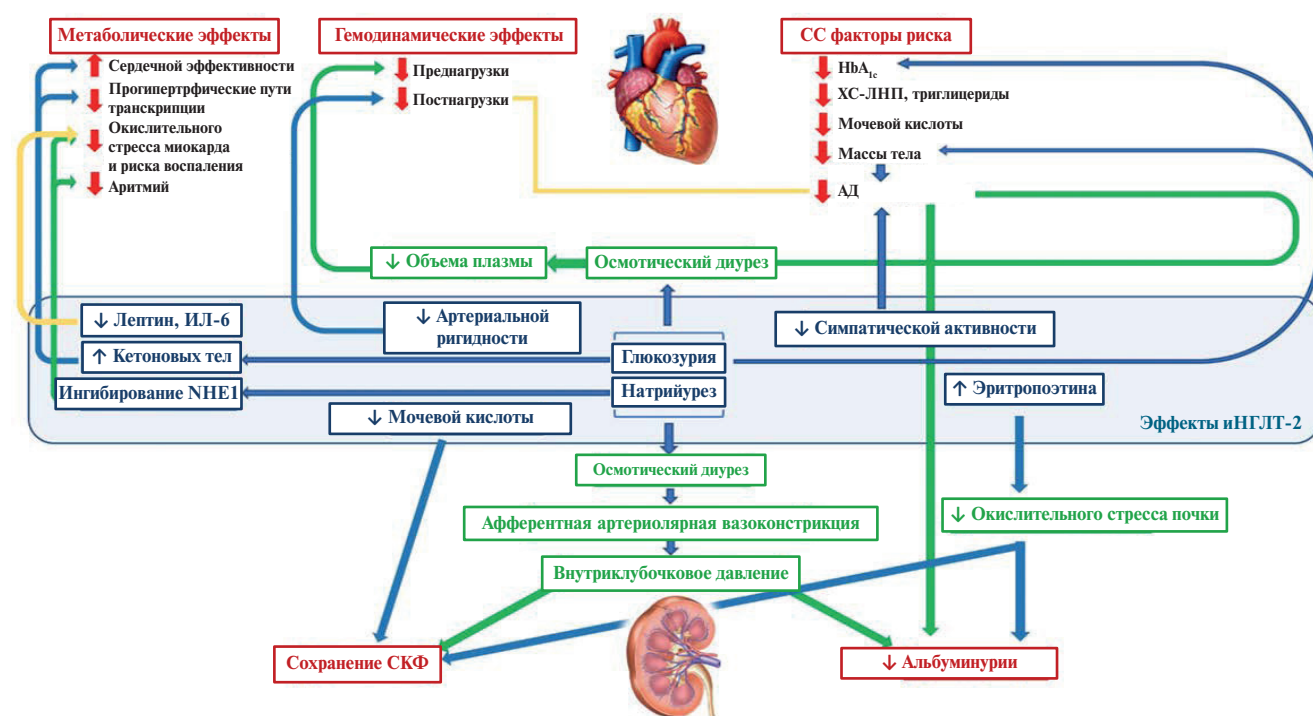


Рис. 7. Основные механизмы, потенциально участвующие в кардиоренальном воздействии иНГЛТ-2 [22].

Сокращения: АД — артериальное давление, ИЛ-6 — интерлейкин-6, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СС — сердечно-сосудистые, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

(такие как увеличение гематокрита и гемоглобина) являются ключевыми посредниками в снижении сердечно-сосудистой смерти. Однако ряд авторов постулировали концепцию "умного диуреза", согласно которой иНГЛТ-2, в отличие от петлевых диуретиков, приводят к большему клиренсу воды без электролитов, с большим клиренсом жидкости из межклеточного пространства, чем из циркуляции, и меньшим воздействием на объем крови, наполнение артерий и перфузию органов. Так как при СН увеличиваются объемы как крови, так и интерстициальной жидкости, и наблюдается недостаточное наполнение артерий из-за низкого сердечного выброса, может быть более патогномично уменьшить интерстициальный объем, чем объем крови. Еще одним важным отличием от обычных диуретиков является то, что иНГЛТ-2 может снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вместо того, чтобы повышать его, без изменения гомеостаза калия или нарушения толерантности к глюкозе.

Другими словами, диурез является не единственным механизмом, участвующим в снижении АД, поскольку данный эффект является устойчивым, в отличие от увеличения выделения мочи, которое является временным и возвращается к исходным уровням через 12 нед. терапии. Кроме того, за снижением АД не следует увеличения частоты сердечных сокращений, что позволяет предположить подавление симпато-адреналовой системы [21].

Поскольку существует тесная взаимосвязь между СН и дисфункцией почек, иНГЛТ-2 способны разорвать этот порочный круг.

иНГЛТ-2 и метаболические эффекты

иНГЛТ-2 улучшают гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа и сохранной функцией почек. Этот эффект опосредован стимуляцией глюкозурии через ингибирование НГЛТ-2, который расположен в сегменте S1 проксимального извитого канальца и ответственен за абсорбцию 80-90% поступившей отфильтрованной глюкозы. Связанная с этим потеря калорий способствует снижению массы тела примерно на 1-3 кг.

Усиливая глюкозурию, иНГЛТ-2 также вызывают общий метаболический сдвиг в сторону состояния голодания, характеризующегося увеличенным потреблением липидов и кетонов в качестве энергетических субстратов. Такой метаболический сдвиг может повысить эффективность использования энергии и активировать низкоэнергетические клеточные рецепторы, приведя к уменьшению гипоксии и улучшению функций митохондрий на клеточном и органном уровнях. Этот механизм предположительно обладает благоприятными сердечно-сосудистыми и нефропротективными эффектами.

Снижение уровня мочевой кислоты. Мочевая кислота играет ключевую роль в развитии канальцевого повреждения при диабетической нефропатии. Это, скорее всего, происходит из-за механизмов, опосре-

дованных либо воспалением, либо эндотелиальной дисфункцией. иНГЛТ-2 способны снижать уровень мочевой кислоты в плазме крови как благодаря обмену глюкозы и мочевой кислоты транспортером глюкозы 9, так и повышению секреции мочевой кислоты. Данный механизм может представлять собой дальнейший путь нефропротекции, оказываемой иНГЛТ-2 [22].

Влияние иНГЛТ-2 на воспаление, оксидативный стресс и гипоксию

Исследования на животных и людях продемонстрировали снижение локальной выработки активных форм кислорода при ингибировании НГЛТ-2, что сопровождается улучшением функции эндотелия. Как и в случае с активными формами кислорода, исследования на животных и людях демонстрируют снижение маркеров повреждения канальцев и медиаторов воспаления, включая интерлейкин-6, нуклеарный фактор κB , молекулу-1 повреждения почек и профибротические факторы, такие как трансформирующий фактор роста- β и фибронектин.

Снижая расход энергии, необходимой для канальцевой реабсорбции натрия и глюкозы, иНГЛТ-2 могут также ослабить почечную гипоксию. Повышение уровня эритропоэтина и гемопоеза при применении иНГЛТ-2 может быть связано со снижением почечной гипоксии [9]. Эритропоэтин оказывает прямое нефропротекторное действие путем подавления воспалительной реакции и окислительного повреждения, что определяет уменьшение повреждения канальцев, интерстициального фиброза и воспаления, а также ослабление альбуминурии [22].

Хорошо известно, что поглощение глюкозы в канальцевой клетке зависит от градиента натрия (который поддерживается за счет активности базального аденозинтрифосфат-зависимого Na^+/K^+ насоса). Исходя из этого предполагается, что при СД большая концентрация глюкозы в фильтруемой жидкости требует более высокого поглощения с последующим увеличением потребления аденозинтрифосфата и кислорода, приводящее к относительной локальной гипоксии, которая может быть частично купирована иНГЛТ-2. Это может объяснить некоторые почечные и даже сердечно-сосудистые преимущества этого класса препаратов [21].

Особенности эффектов, безопасность и потенциальные возможности канаглифлозина

В настоящее время существует множество крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сообщается о статистически значимом снижении сердечно-сосудистых событий для трех одобренных FDA иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина, с меньшими преимуществами, наблюдаемыми с эртуглифлозином).

Что касается осторожности касательно применения канаглифлозина у лиц со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, *post hoc* анализ CANVAS и CREDENCE показал только положительные результаты по сердечно-сосудистым исходам у пациентов с ЗПА. В упомянутых исследованиях пациенты с ЗПА составили >20% (>3 тыс. человек). Канаглифлозин в данной когорте пациентов снизил риск MACE на 24%, сердечно-сосудистую смертность — на 24%, общую смертность — на 21%, почечные исходы — на 21%. Разницы между пациентами с ЗПА и без данного диагноза не было. И что крайне важно, риск MALE (major limb events — "серьезные нежелательные явления со стороны конечностей") в группе канаглифлозина не увеличивался, независимо от исходного анамнеза ЗПА. Лечение канаглифлозином позволяет отсрочить прогрессирование ХБП до рСКФ 10 мл/мин/1,73 м² на срок до 13 лет [23].

Кроме того, было обнаружено, что канаглифлозин имеет более низкий риск смерти от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,67-0,95), а также более низкий риск госпитализаций по поводу СН (ОР 0,61, 95% ДИ: 0,47-0,80) и комбинации смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН (ОР 0,69, 95% ДИ: 0,57-0,83). С точки зрения безопасности не было отмечено значительного увеличения числа ампутаций нижних конечностей, переломов, острого повреждения почек или гиперкалиемии для канаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании CREDENCE. Дополнительные данные исследования CREDENCE с канаглифлозином показали снижение на 39% госпитализаций по поводу СН и снижение на 31% комбинированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН в популяции пациентов с ДБП и альбуминурией (UACR >300-5000 мг/г).

Наконец, канаглифлозин улучшал симптомы СН, оцениваемые с помощью общей оценки симптомов опросника кардиомиопатии Канзас-Сити, независимо от фракции выброса левого желудочка или наличия диабета [24]. Только канаглифлозин в исследовании CANVAS снижал риск MACE в смешанной популяции пациентов как с установленным ССЗ, так и ФР их развития.

В одном из последних японских исследований применение иНГЛТ-2 (в т.ч. канаглифлозина) не было связано с повышенным риском ампутации нижних конечностей у пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике в сравнении с метформином. Это было ретроспективное наблюдательное когортное исследование >100 тыс. пациентов с СД 2 типа, которым была начата терапия иНГЛТ-2 или метформином (контроль n=53648), с апреля 2014г по октябрь 2019г. Из 107296 пациентов 66 (0,06%) : 41 (0,08%) в группе иНГЛТ-2 и 25 (0,05%) в группе метформина подверглись ампутации без существен-

ной разницы между группами (ОР 1,34, 95% ДИ: 0,80-2,24) [25].

Что касается возможности терапии канаглифлозином при прогрессировании ХБП, то терапию допустимо продолжать в дозе 100 мг в сут. при хорошей переносимости вплоть до диализной стадии [26].

Канаглифлозин в отличие от других представителей группы, имеет одно важное преимущество — ингибирование не только НГЛТ-2, но и частичное ингибирование НГЛТ-1. В исследовании Matsui A, et al. [27] было продемонстрировано, что у крыс с ХБП, индуцированной субтотальной нефрэктомией, канаглифлозин увеличивал содержание глюкозы в толстой кишке и число видов *Lactobacillus* в микробиоте, что по мнению авторов способствовало восстановлению барьерной функции кишечника и снижению сывороточных концентраций таких уремических токсинов, как индоксилсульфат и гиппуровая кислота. В настоящем исследовании высокая сердечная экспрессия Tgfb1 и Ctgf у крыс была улучшена, что позволяет предположить, что канаглифлозин уменьшает сердечный фиброз за счет снижения концентрации индоксилсульфата в сыворотке и ингибирования фиброгенного ROS-нуклеарного фактора. Канаглифлозин не влиял на функцию почек у крыс, но способствовал уменьшению толщины стенок артерий и сердечного фиброза.

Эти защитные эффекты, по-видимому, результат более низких концентраций уремических токсинов в сыворотке крови. В сравнении, другой иНГЛТ-2, тофоглифлозин, обладающий минимальным эффектом на НГЛТ-1, подобных эффектов не демонстрировал. Канаглифлозин отличается от других иНГЛТ-2 тем, что он слабо ингибирует НГЛТ-1 и тем самым снижает постпрандиальное всасывание глюкозы в кишечнике. Вероятно, влияние канаглифлозина на кишечную микробиоту, уремические токсины и сердце связаны с его ингибирующим влиянием на кишечный НГЛТ-1.

Ингибирование НГЛТ-1 в почках обеспечивает дополнительную экскрецию глюкозы и натрия с мочой, и блокаду NO-синтазы, что снижает клубочковую гиперфильтрацию (рис. 8). Все это способствует лучшему гликемическому контролю и более ранней нефропротекции при СД 2 типа [28].

Ингибирование НГЛТ-1 в сердце обеспечивает улучшение энергетического баланса, подавление оксидативного стресса, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов, в головном мозге — потенциально снижает воспаление, ишемию и оксидативный стресс нервных клеток. При диабетической кардиомиопатии увеличивается количество НГЛТ-1 по сравнению со здоровыми лицами [29].

Известно, что энтероциты людей с СД 2 типа поглощают глюкозу в 3,3 раза быстрее, чем у здоровых лиц за счет 4-кратного повышения экспрессии НГЛТ-1. В ходе 26-нед. двойного слепо-

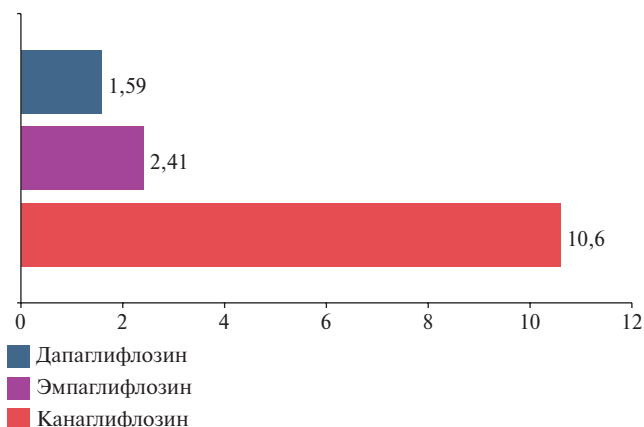


Рис. 8. Вклад ингибирования НГЛТ-1 в кумулятивную 24-часовую экскрецию глюкозы с мочой (%) [28].

го плацебо-контролируемого РКИ 3-ей фазы >500 пациентов получали 100 мг и 300 мг канаглифлозина или плацебо 1 раз/сут. Канаглифлозин обеспечивал значимое снижение постпрандиальной глюкозы (через 2 часа после стандартного приема пищи) у пациентов с СД 2 типа [20].

НГЛТ-1 есть во всех отделах головного мозга, включая кору, полосатое тело, гиппокамп. Отмечено, что экспрессия НГЛТ-1 повышается на фоне ишемии. Повышение притока натрия через НГЛТ-1 в клетки мозга может привести к увеличению содержания внутриклеточного кальция и/или нарушения ионного гомеостаза и усугублению ишемии. В экспериментах *in vivo* блокада НГЛТ-1 приводила к уменьшению выраженности инфаркта мозга и аномалий поведения, а также уменьшала гибель нейронов в постишемических гипергликемических состояниях. Таким образом, на сегодняшний день известно, что НГЛТ-1 в нервных клетках участвуют в транспорте глюкозы, натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении. Активация НГЛТ-1 играет роль в развитии деменции на фоне гипергликемии, ишемии, воспаления. Исходя из этого, ингибирование НГЛТ-1 потенциально способно оказывать нейропротективный и антиишемический эффект [30]. Особый интерес представляет роль НГЛТ-1 в опухолевых клетках. По данным Koepsell Н НГЛТ-1 в опухолях увеличивают клеточное поглощение глюкозы и тем самым стимулируют рост опухоли, что может быть предиктором прогрессирования рака и плохого прогноза [31].

Значение иНГЛТ-2 в реальной клинической практике

Выбор наиболее подходящей схемы антигипергликемической терапии у лиц с диабетом всегда определяется различными факторами (например, уровнями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}),

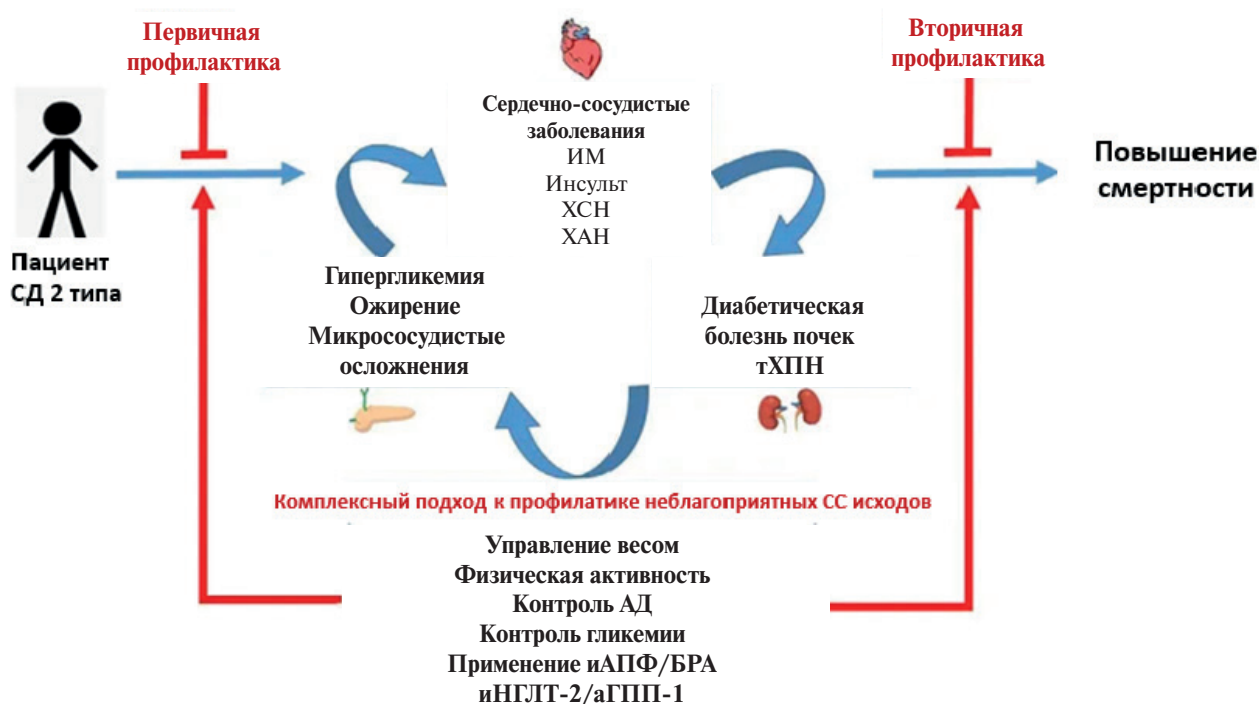


Рис. 9. Комплексный подход к снижению сердечно-сосудистых рисков при СД 2 типа [7].

Сокращения: аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистые, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ХАН — хроническая артериальная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

риском гипогликемии и профилем риска ССЗ). иНГЛТ-2 показывают некоторые преимущества по отношению к другим классам лекарств, независимо от их антигипергликемического эффекта. Среди них мы можем найти инсулиннезависимое действие (т.е. они могут быть использованы вне зависимости от инсулинпродуцирующей способности бета-клеток), ренозащитный эффект, что делает их допустимым в использовании даже у больных СД с ХБП и нарушенной функцией почек, низкий риск гипогликемии и, наконец, различные плеiotропные эффекты (например, снижение массы тела, АД и урикемии). И в настоящее время доказано, что у пациентов с ХБП иНГЛТ-2 определяют значительное снижение смертности от всех причин и от почечных исходов независимо от характеристик пациента до лечения [20]. Однако несмотря на множество клинических доказательств и рекомендаций, доля назначений иНГЛТ-2 среди всех противодиабетических препаратов по всему миру в среднем составляет ~15% [32].

ADA/EASD и ABCD/UKKA рекомендуют использовать иНГЛТ-2 в качестве терапии второй линии после метформина (или терапии первой линии в случаях непереносимости метформина) у взрослых с СД 2 типа, в то время как рекомендации KDIGO рекомендуют, чтобы люди с СД 2 типа и ХБП с самого начала лечились метформином

и иНГЛТ-2. Польза может быть получена от применения иНГЛТ-2 у людей с установленным ССЗ или высоким риском ССЗ, ХБП с альбуминурией или высоким риском почечной недостаточности, СН в анамнезе, недостаточным контролем гликемии с необходимостью минимизировать гипогликемию или недостаточным контролем гликемии с необходимостью минимизировать увеличение веса/стимулировать потерю веса. Решение об использовании терапии иНГЛТ-2 с целью снижения инфаркта/инсульта, для прогрессирования ХБП должно приниматься независимо от исходного или целевого уровня HbA_{1c} .

Благодаря механизму действия иНГЛТ-2 эффективность снижения уровня глюкозы обратно пропорциональна степени нарушения функции почек. Это становится клинически значимым, когда рСКФ падает ниже 45-60 мл/мин/1,73 м² и может отсутствовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Однако ренопротекторные эффекты иНГЛТ-2 сохраняются даже при отсутствии сахароснижающего эффекта [32].

Ранняя комбинированная терапия при СД 2 типа имеет клинический смысл по нескольким причинам. Во-первых, метаанализ клинических испытаний показал, что раннее применение комбинированной терапии значительно увеличивает вероятность достижения целевого уровня гликемии HbA_{1c} .

<7% по сравнению с монотерапией метформином. Сочетание препаратов с различными механизмами действия окажет аддитивное влияние на контроль гликемии при использовании более низких доз каждого препарата, тем самым снижая вероятность нежелательных явлений.

Во-вторых, количество вариантов терапии, которые следует включать в комбинированное лечение, является наибольшим на ранних стадиях заболевания, когда пациенты относительно молоды и до того, как у них развились значительные сопутствующие заболевания, включая нарушение функции почек, что может препятствовать применению определенных лекарств. Еще одной причиной применения иНГЛТ-2 на ранних стадиях СД 2 типа является вероятность ответа на лечение, возможно, потому что функция почек в целом улучшается. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что в клинической практике более короткая продолжительность СД 2 типа была значимым предиктором ответа на дапаглитозин. Даже среди пожилых пациентов (средний возраст на момент постановки диагноза 57 лет) ранний интенсивный контроль гликемии показал преимущества, со снижением риска смертности и микрососудистых и макрососудистых осложнений, среди пациентов с HbA_{1c} <6,5% в течение первого года после лечения. Эти результаты подчеркивают потенциальную роль иНГЛТ-2 в ранней комплексной терапии СД 2 типа (рис. 9).

Заключение

иНГЛТ-2 впервые появились как новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, обладающих лишь умеренной эффективностью в сни-

жении уровня HbA_{1c} , которые также были способны вызывать потерю веса и снижение АД без значительного риска гипогликемии. Но обилие доказательств, подтверждающих защитные кардиоренальные эффекты терапии иНГЛТ-2, привело к изменению представлений среди клинического сообщества относительно их ценности в лечении групп пациентов высокого риска с СД 2 типа. иНГЛТ-2 обеспечивают значительную пользу в отношении снижения риска развития и прогрессирования АССЗ, СН, почечных осложнений. Из-за хорошо продемонстрированного кардиоренального защитного действия большинство национальных и международных практических руководств декларируют назначение данного класса препаратов у пациентов с диабетом и ССЗ или сопутствующими сердечно-сосудистыми ФР.

Раннее назначение иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа без установленных ССЗ или ХБП принесет наибольшую пользу в отношении контроля гликемии и профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений. При этом клинические испытания и данные реальной клинической практики показывают улучшение состояния почек при применении иНГЛТ-2 независимо от длительности диабета и при различных стадиях ХБП. Поэтому назначить иНГЛТ-2 и тем самым отсрочить неблагоприятные сердечно-сосудистые события правомерно в подавляющем большинстве случаев СД 2 типа.

Кроме того, на сегодняшний день представляет интерес изучение протективных эффектов иНГЛТ-2 у пациентов, перенесших трансплантацию почки, при терминальной стадии ХБП, а также при СД 1 типа и ХБП.

Литература/References

- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016;316(6):602-10. doi:10.1001/jama.2016.10924.
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24:302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718.
- Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):298-302. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.003.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
- Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(11):696-707. doi:10.1038/s41581-022-00616-6.
- Wen CP, Chang CH, Tsai MK, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int*. 2017;92(2):388-96. doi:10.1016/j.kint.2017.01.030.
- Pagidipati NJ, Deedwania P. A Comprehensive Cardiovascular-Renal-Metabolic Risk Reduction Approach to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med*. 2021;134(9):1076-84. doi:10.1016/j.amjmed.2021.04.024.
- Handelsman Y. Rationale for the Early Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(10):2567-86. doi:10.1007/s12325-019-01054-w.
- Dharia A, Khan A, Sridhar VS, Cherney DZI. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. *Annu Rev Med*. 2023;74:369-84. doi:10.1146/annurev-med-042921-102135.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704. doi:10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-17. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39. doi:10.1056/NEJMoa2030186.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Cherney DZI, Ferrannini E, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of sotagliflozin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(12):2632-42. doi:10.1111/dom.14513.

20. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1067-74. doi:10.2337/dc19-0093.
21. Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone? *Cardiology*. 2020;145(5):311-20. doi:10.1159/000504694.
22. Nevola R, Alfano M, Pafundi PC, et al. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(3):106. doi:10.31083/j.rcm2303106.
23. Barracough JY, Yu J, Figtree GA, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: Data from the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(6):1072-83. doi:10.1111/dom.14671.
24. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S158-S190. doi:10.2337/dc23-S010.
25. Mizutani G, Horii T, Oikawa Y, et al. Real-world risk of lower-limb amputation associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus metformin: A propensity score-matched model analysis in Japan. *J Diabetes Investig*. 2022;13(12):2000-9. doi:10.1111/jdi.13906.
26. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2022;102(5):974-89. doi:10.1016/j.kint.2022.08.012.
27. Matsui A, Yoshifuji A, Irie J, et al. Canagliflozin protects the cardiovascular system through effects on the gut environment in non-diabetic nephrectomized rats. *Clin Exp Nephrol*. 2023;27(4):295-308. doi:10.1007/s10157-022-02312-y.
28. Sokolov V, Yakovleva T, Chu L, et al. Differentiating the Sodium-Glucose Cotransporter 1 Inhibition Capacity of Canagliflozin vs. Dapagliflozin and Empagliflozin Using Quantitative Systems Pharmacology Modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020;9(4):222-9. doi:10.1002/psp4.12498.
29. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4947-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab420.
30. Yamazaki Y, Harada S, Tokuyama S. Sodium-glucose transporter as a novel therapeutic target in disease. *Eur J Pharmacol*. 2018;822:25-31. doi:10.1016/j.ejphar.2018.01.003.
31. Koepsell H. The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer. *Pharmacol Ther*. 2017;170:148-65. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.10.017.
32. Wilding JPH, Evans M, Fernando K, et al. The Place and Value of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Evolving Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2022;13(5):847-72. doi:10.1007/s13300-022-01228-w.

АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДБП — диабетическая болезнь почек, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, ОР — отношение рисков, ОФП — остаточная функция почек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РПТ — реципиенты почечного трансплантата, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ADA — Американская диабетическая ассоциация, ABCD — Ассоциация британских клинических диабетологов, EASD — Европейская ассоциация по изучению диабета, UKKA — Британская ассоциация по изучению почек, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Скуридина Д. В.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6899-4457.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shurpesha@mail.ru

Рукопись получена 10.03.2023 **Рецензия получена** 10.04.2023 **Принята к публикации** 12.04.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Skuridina D. V.* ORCID: 0000-0002-6899-4457.

*Corresponding author: shurpesha@mail.ru

Received: 10.03.2023 **Revision Received:** 10.04.2023 **Accepted:** 12.04.2023