

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.А. Мартынов, д.м.н., М.Ш. Шамхалова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Сергей Андреевич Мартынов, smartynov@inbox.ru

Для цитирования: Мартынов С.А., Шамхалова М.Ш. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в замедлении прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 5. С. 16–23.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-5-16-23

Сахарный диабет 2 типа является одной из ведущих причин развития хронической болезни почек и формирования терминальной стадии почечной недостаточности, требующей применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (диализа, трансплантации почки). В настоящее время основу нефропротективной стратегии у данных больных наряду с воздействием на модифицируемые факторы прогрессирования хронической болезни почек составляют препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензиновой системы. Новая группа сахароснижающих препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 обеспечивают не только эффективный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, но и защиту почек от дальнейшего повреждения. Так, их применение сопровождается снижением выраженности альбуминурии, замедлением угасания фильтрационной функции почек и уменьшением частоты случаев начала заместительной почечной терапии. В статье представлены результаты экспериментальных и клинических исследований нефропротективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность, нефропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

В настоящее время в мире наблюдается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа. Согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2019 г. насчитывалось 463 млн больных, более 90% из них с СД 2 типа. К 2045 г. ожидается увеличение числа стра-

дающих СД на 51%, то есть до 700 млн [1, 2]. В 2019 г. в Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, на диспансерном учете состояло 4,58 млн пациентов с СД, 92% из них с СД 2 типа [3]. Течение СД 2 типа характеризуется развитием прогрессирующих микро- и макрососудистых ослож-

нений (нефропатии, ретинопатии, ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и др.), нередко приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти [4]. Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений СД признана хроническая болезнь почек (ХБП). Так, ее встречаемость у пациентов с СД 2 типа варьируется от 34,6 до 53,0% [5, 6]. Согласно оценке экспертов Центров по контролю и профилактике заболеваний США, каждый третий взрослый с СД может иметь диабетическое поражение почек [7]. В России распространенность ХБП среди лиц с СД 2 типа достигает 6,9%, без учета недиагностированных больных [8]. Необходимо подчеркнуть, что на недиабетическое поражение почек у пациентов с СД 2 типа и ХБП может приходиться от 12,0 до 53,2% [9]. В подавляющем большинстве случаев этиология и патогенез ХБП при СД 2 типа имеют сложный механизм. Это связано с наличием не только гипергликемии, но и другой сопутствующей патологии, такой как артериальная гипертензия, нарушение липидного и пуринового обмена, ожирение, сердечная недостаточность. В совокупности они оказывают неблагоприятное воздействие на функцию



почек и способствуют прогрессированию ХБП. Наиболее частыми причинами наступления терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа считаются первичная почечная патология (гломерулонефрит), рефлюкс-нефропатия, поликистозная болезнь почек, ишемическая нефропатия (двусторонний стеноз почечной артерии, холестериновая эмболия сосудов почек), артериолонефросклероз, преимущественно на фоне артериальной гипертензии, необратимые изменения почечной ткани после перенесенного острого почечного повреждения вследствие воздействия рентген-контрастного средства, на фоне септического состояния и др. [9].

Анализ данных почечного регистра США 2019 г. свидетельствует о том, что наиболее частой причиной развития терминальной стадии ХБП, требующей применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ), является именно СД. Так, в структуре диализной популяции 46,6% приходилось на больных СД, получавших программный диализ, и 38,4% – перитонеальный [10]. В нашей стране в 1998–2013 гг. эти показатели составляли 13,8 и 14,6% соответственно [11].

Современные принципы ведения пациентов с СД 2 типа и ХБП предусматривают проведение мероприятий, направленных на снижение или купирование воздействия модифицируемых факторов риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии. К этим мерам относятся эффективный контроль гликемии, достижение целевых значений артериального давления (АД), коррекция анемии, минеральных и костных нарушений, дислипидемии и гиперурикемии, профилактика инфекционных заболеваний, особенно мочевыводящих путей, избегание нефротоксического воздействия лекарственных средств и биологически активных добавок, профилактика острого почечного повреждения при применении рентген-контрастных средств, а также поддержание от высокобелковой диеты, снижение избыточного веса и отказ от табакокурения.

Основой фармакологической нефропротекции у пациентов с СД 2 типа является блокада ренин-ангиотензиновой системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II (блокаторы АТ₁-рецепторов).

В последние годы особое внимание в диабетологии уделяется ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Данные лекарственные средства помимо успешного контроля гликемии оказывают положительное влияние на функцию почек у лиц с СД 2 типа и ХБП [12].

Точкой приложения иНГЛТ-2 является транспортный белок НГЛТ-2 из семейства котранспортеров, которое насчитывает 13 типов белков, в том числе белок НГЛТ-1, схожий с белком НГЛТ-2 по функциональным возможностям, но обладающий низкой емкостью.

Натрий-глюкозный котранспортер 2 представлен на апикальной мембране эпителиальных клеток проксимального канальца. Он переносит катион натрия (Na⁺) в клетку и одновременно с ним глюкозу в сопоставимом соотношении, в основном пассивно с помощью электрохимического градиента. Этот механизм позволяет осуществить реабсорбцию около 90% профильтрованной с первичной мочой глюкозы. В случае недостатка реабсорбции Na⁺ в дистальных канальцах почек и его доступности к плотному пятну (macula densa) снижается активность аденозинтрифосфат-зависимого сигнального пути с компенсаторным расширением афферентной артериолы для поддержания внутриклубочкового кровотока и давления [13, 14]. В проксимальных канальцах находится транспортер Na⁺, так называемый натрий-водородный обменник 3, или Na⁺/H⁺-антипортер 3 (Sodium-Hydrogen Exchanger 3 – NHE3), который более чувствителен к действию именно НГЛТ-2 и способствует дополнительной реабсорбции Na⁺ в клетку [15]. В экспериментальной работе на мышцах с СД продемонстрировано, что иНГЛТ-2 эмпаглифлозин снижал экспрессию NHE3, Na⁺-K⁺-2Cl⁻-ко-транспортера и эпи-

телиальных Na⁺-каналов. Несмотря на то что препарат повышал образование рецептора вазопрессина 2 (V₂), он способствовал снижению уровня белка матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) аквапорина 2 и стимулировал его фосфорилирование. Таким образом он участвовал в развитии полиурии [16].

Помимо снижения реабсорбции глюкозы и Na⁺ в проксимальных отделах канальцев почек при блокаде активности НГЛТ-2 и NHE3, благодаря чему реализуется контроль гликемии и натрийуреза, иНГЛТ-2, выполняя доставку Na⁺ в дистальные отделы канальцев почек, способствуют реактивации тубулогломерулярной связи с macula densa с активацией аденозинового сигнального пути для поддержания физиологического сужения афферентной артериолы, что сопровождается снижением внутриклубочкового давления и гиперфильтрации, которые являются основными внутрипочечными детерминантами нефропротекции [14, 17].

Обнаружение нефропротективных свойств иНГЛТ-2 побудило к проведению дальнейших экспериментальных работ в этой области. Однако некоторые результаты, полученные на животной патологии, оказались неоднозначными. Так, эмпаглифлозин не продемонстрировал нефропротективного эффекта у мышей без СД при индуцированной диетой оксалозе с развитием атрофии канальцев и интерстициального фиброза (нефрокальциноза). В частности, препарат не влиял на снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отложение кристаллов и образование маркеров повреждения тубулоинтерстиция (α-гладкомышечный актин, коллаген 1, мРНК фибронектина 1, коллаген 1α1, фибробласт-специфический белок 1 и трансформирующий фактор роста β2 (ТФР-β2)) [18].

Назначение дапаглифлозина мышам без СД с субтотальной нефроэктомией (5/6 почки) не предотвращало формирования артериальной гипертензии, тяжелой протеинурии и снижения филь-

традиционной функции почек, так же как в контрольной группе. Кроме того, блокада НГЛТ-2 не влияла на степень гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, продукцию профибротических цитокинов, мРНК ТФР- β 2 [19].

В ряде других работ, наоборот, продемонстрировано положительное действие иНГЛТ-2 на почечную ткань. Так, у мышей с односторонней обструкцией мочеточников назначение эмпаглифлозина до эксперимента в рамках профилактики и сразу после его начала способствовало снижению фибротических изменений в почке и их маркеров, что было ассоциировано с повышением почечной экспрессии и активности белка Клото (Klotho) [20]. Исследование эффекта иНГЛТ-2 лузеоглифлозина у животных с ишемическим повреждением почек, то есть с острым почечным повреждением, показало, что препарат способен подавлять развитие почечного фиброза, закупорки перитубулярных капилляров, увеличивать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста А и снижать уровень креатинина в крови с соответствующим подъемом почечной фильтрации [21]. В другой работе, в которой проводилась белковая нагрузка мышей путем парентерального введения раствора альбумина, применение дапаглифлозина существенно (на 63%) снижало выраженность альбуминурии. Этот эффект иНГЛТ-2 ассоциировался с уменьшением интенсивности гломерулярного повреждения, включая экспансию мезангиального матрикса, расширения капилляров клубочков, адгезии почечного клубочка к боуменовской капсуле и повреждения цитоскелета подоцитов и их потерей [22].

Вместе с тем в одном из исследований было выявлено повышение экспрессии НГЛТ-2 в культуре канальцевых клеток человека, экспонированных в ТФР- β 1, и идентифицированы связующие белки SMAD3 и SMAD4 в промоторной части НГЛТ-2, являющиеся основными передатчиками сигнала для рецепторов ТФР- β 1. Это может

быть подтверждением того, что образование НГЛТ-2 в какой-то мере контролируется классическим путем метаболизма ТФР- β 1 посредством SMAD3. Обнаружение влияния ТФР- β 1 на экспрессию НГЛТ-2 может указывать на наличие порочного круга: ТФР- β 1 повышает продукцию НГЛТ-2 с последующим увеличением внутриклеточного содержания глюкозы, приводящей к гиперпродукции ТФР- β 1, который напрямую связан с прогрессирующим диабетическим и недиабетическим поражением почек.

Следовательно, необходимы дальнейшие экспериментальные исследования для определения роли иНГЛТ-2 в сложном и многостороннем механизме нефропротекции [23].

Клинически значимые ренопротективные эффекты иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа впервые были выявлены в трех плацебоконтролируемых исследованиях сердечно-сосудистой безопасности препаратов данной группы: EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин, $n = 7020$, расчетная СКФ (рСКФ) > 30 мл/мин/1,73 м²) [24], CANVAS Programme (канаглифлозин, $n = 10\ 142$, рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) [25] и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин, $n = 17\ 160$, рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) [26].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME со средней продолжительностью наблюдения 3,1 года отмечено ухудшение течения нефропатии у 12,7% принимавших эмпаглифлозин и 18,8% получавших плацебо. Отношение рисков (ОР) в группе эмпаглифлозина составило 0,61 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,53–0,70 ($p < 0,001$). Риск увеличения уровня креатинина в крови в два раза был на 44% ниже в группе лечения по сравнению с группой контроля – 1,5 против 2,6%. Риск инициации ЗПТ также оказался ниже в группе лечения. Разница между группами составила 55%. Так, ЗПТ инициирована у 0,3% получавших эмпаглифлозин и 0,6% применявших плацебо. Несмотря на то что прогрессирующее макроальбуминурии в группе лечения зафиксиро-

вано в 11,2% случаев, а в группе плацебо – в 16,2% (ОР 0,62 (95% ДИ 0,54–0,72); $p < 0,001$), частота случаев ее развития в обеих группах была сопоставимой – 51,0 и 51,2% (ОР 0,95 (95% ДИ 0,87–1,04); $p = 0,25$) [27, 28].

В исследовании CANVAS Programme с длительностью наблюдения 3,6 года показано, что почечные исходы, такие как снижение рСКФ на 40% (при двух последовательных расчетах), потребность в ЗПТ или смерть от почечной недостаточности, с меньшей частотой встречались в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо, – 5,5 против 9,0 случая на 1000 пациенто-год (ОР 0,6 (95% ДИ 0,47–0,77); $p < 0,001$). Прогрессирование альбуминурии также реже наблюдалось у принимавших канаглифлозин – 89,4 против 128,7 случая на 1000 пациенто-год (ОР 0,73 (95% ДИ 0,67–0,79)). Регресс альбуминурии чаще фиксировался в группе лечения – 293,4 и 187,5 случая на 1000 пациенто-год (ОР 1,70 (95% ДИ 1,51–1,91)) [25, 28].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 со средней продолжительностью наблюдения 4,2 года терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением на 46% риска достижения первичной комбинированной конечной точки, включая уменьшение рСКФ на 40% и более (менее чем 60 мл/мин/1,73 м²), или развитие терминальной стадии почечной недостаточности (диализ в течение 90 дней и более, стойкое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или трансплантация почки), или почечную смерть (ОР 0,53 (95% ДИ 0,43–0,66); $p < 0,001$). Частота их развития в группах лечения и контроля уменьшилась до 1,5 и 2,8%, или 3,7 и 7,0 случая на 1000 пациенто-год. Самостоятельный риск развития терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти был ниже у получавших дапаглифлозин – 0,1 против 0,3% соответственно (ОР 0,41 (95% ДИ 0,20–0,82); $p = 0,012$) [26, 28, 29].

Особый интерес могут представлять результаты исследования CREDENCE (канаглифлозин,



$n = 4401$, рСКФ от 30 мл/мин/1,73 м² и менее 90 мл/мин/1,73 м², альбуминурия от 300 до 5000 мг/г) [30]. Его участниками стали пациенты с СД 2 типа и ХБП, принимавшие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании оценивалось влияние препарата на почечные исходы. По рекомендации экспертов комитета мониторинга безопасности оно было завершено раньше срока – через 2,62 года.

У находившихся на терапии канаглифлозином ОР достижения первичного комбинированного исхода (терминальная стадия ХБП, удвоение уровня креатинина в крови или почечная/сердечно-сосудистая смерть) был на 30% ниже, чем у получавших плацебо. Частота случаев составила 43,2 против 61,2 на 1000 пациенто-год (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59–0,82); $p = 0,00001$). У применявших канаглифлозин ОР развития комбинированной точки (терминальная почечная недостаточность, удвоение показателей креатинина в крови и почечная смерть) снизился на 34%, достижения только терминальной стадии ХБП – на 32% (ОР 0,68 (95% ДИ 0,54–0,86); $p = 0,002$). В период наблюдения в группе канаглифлозина среднее значение соотношения «альбумин/креатинин» оказалось ниже на 31% [30].

Не так давно были опубликованы результаты плацебоконтролируемого исследования DAPA-SKD (дапаглифлозин, $n = 4303$, рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м²) [31]. Оно продолжалось 2,4 года. Участниками исследования стали лица с диабетической и недиабетической почечной патологией, а также с альбуминурией от 200 до 5000 мг/г. Среди страдавших СД 2 типа 1455 (67,6%) получали дапаглифлозин, 1451 (67,4%) – плацебо. Первичный исход, включавший стабильное снижение рСКФ ($\geq 50\%$), развитие терминальной стадии ХБП или смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин, наблюдался у 197 (9,2%) из 2152 принимавших дапаглифлозин и у 312 (14,5%) из 2152 получавших плацебо (ОР 0,61 (95% ДИ 0,51–0,72); $p < 0,001$). Риск

наступления комбинированной точки, без сердечно-сосудистых событий (снижение рСКФ $\geq 50\%$, развитие терминальной почечной недостаточности или смерть от почечных причин), составил 0,56 (95% ДИ 0,45–0,68; $p < 0,001$). Одним из важнейших результатов исследования стало отсутствие значимых различий в отношении риска достижения первичной точки при приеме дапаглифлозина между пациентами с СД 2 типа и ХБП и лицами с недиабетической почечной патологией – 0,64 (95% ДИ 0,52–0,79) и 0,50 (95% ДИ 0,35–0,72) [31].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что сахароснижающие препараты из группы иНГЛТ-2 способны замедлять снижение фильтрационной функции почек, уменьшать альбуминурию, тормозить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и тем самым отсрочить начало ЗППТ.

Ограничения для применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа в зависимости от рСКФ представлены в таблице [32].

С учетом однонаправленных благоприятных почечных эффектов иНГЛТ-2 особого внимания заслуживают новые представители этой группы лекарственных средств, например ипраглифлозин.

В 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и почечной недостаточностью – LANTERN. Длительность исследования составила 52 недели. Количество участников – 164. Установлено, что ипраглифлозин значительно улучшал контроль гликемии и снижал массу тела у пациентов с начальной стадией почечной недостаточности (рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м²). У лиц с умеренным снижением функции почек (рСКФ ≥ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м²) этот эффект был менее выраженным. Тенденцию к ослаблению сахароснижающего потенциала авторы объяснили тем, что более низкая рСКФ

сопровождается недостаточной экскрецией глюкозы с мочой [33]. В более ранней по времени работе показано, что у пациентов с СД 2 типа ипраглифлозин-индуцированная глюкозурия напрямую зависела от рСКФ и гликемии натощак ($p < 0,0001$ для обоих показателей, $r^2 = 0,55$) [34]. Снижение рСКФ на каждые 20 мл/мин/1,73 м² уменьшало объем суточной глюкозурии на 15 г.

Необходимо подчеркнуть, что зависимость сахароснижающего эффекта от фильтрационной функции почек является характерной чертой иНГЛТ-2. Нефропротективное действие иНГЛТ-2 в большей степени обусловлено изменением почечного транспорта Na⁺, в меньшей – их глюкозурическим эффектом.

По степени влияния на метаболические процессы в организме ипраглифлозин не отличается от других представителей иНГЛТ-2. В сравнительном проспективном исследовании PRIME-V по оценке влияния ипраглифлозина и метформина на снижение висцерального жира и метаболических дисфункций у больных СД 2 типа ($n = 98$) выявлено, что ипраглифлозин значительно уменьшал индекс массы тела и объем висцерального жира (-12,06 и -3,65% соответственно ($p = 0,040$)), которые считаются существенными предикторами развития ХБП [35]. Через 24 недели наблюдения у принимавших метформин отмечалось более выраженное снижение уровня общего холестерина (-5,94 и -1,65% соответственно ($p = 0,001$)) и ли-

Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации

Препарат	Ограничение по рСКФ, мл/мин/1,73 м ²
Эмпаглифлозин	< 45
Канаглифлозин	< 45 < 60 доза препарата не должна превышать 100 мг/сут
Дапаглифлозин	< 45 < 30 при применении по показанию сердечная недостаточность
Ипраглифлозин	< 30
Эртуглифлозин	< 45 < 60 для начала терапии

попротеинов низкой плотности (-7,57 и -3,06% соответственно ($p = 0,008$)). У получавших ипраглифлозин значительно уменьшился уровень триглицеридов (-12,72 против -11,69% ($p = 0,006$)) и повысились показатели липопротеинов высокой плотности (+8,74 против +1,51% ($p = 0,006$)), что немаловажно в контексте коррекции дислипидемии для нефропротекции [35].

Нефропротективные свойства иНГЛТ-2, доказанные в ряде крупных контролируемых исследований, проведенных в рамках доказательной медицины [24–31], справедливы и в отношении ипраглифлозина. В исследовании 2018 г. с запланированной длительностью 24 недели был выявлен положительный эффект ипраглифлозина на контроль гликемии и снижение веса [36]. Это позволило продлить его до 104 недели.

Всего в исследование было включено 50 пациентов с СД 2 типа, у которых рСКФ была 45 мл/мин/1,73 м² и более. Несмотря на транзитное падение рСКФ (с $82,1 \pm 19,8$ до $78,5 \pm 17,4$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,007$)) на 24-й неделе наблюдения, она восстановилась в пределах базальных значений (до $81,0 \pm 20,2$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,053$)) на 104-й неделе. Значимое снижение соотношения «альбумин/креатинин» наблюдалось только у пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) – с $12,3 (7,5–89,6)$ до $8,2 (5,6–15,7)$ мг/г по сравнению с лицами с более низкой рСКФ ($p = 0,001$). Данный показатель в подгруппе пациентов с диабетической нефропатией ($n = 16$) с начала наблюдения уменьшился с $119,2 (98,9–201,8)$ до $36,9 (19,7–204,7)$ мг/г.

Кроме того, у 23 участников с неудовлетворительной коррекцией артериальной гипертензии (систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.) наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД на 24-й неделе ($p = 0,035$ и $p = 0,045$ соответственно). Хотя на 104-й неделе средние значения САД и ДАД были ниже исходных ($141,3 \pm 9,8$

против $136,4 \pm 9,7$ и $88,1 \pm 9,2$ против $85,7 \pm 9,0$ мм рт. ст.), различия не приобрели значимой степени достоверности [36].

Одним из исследований ипраглифлозина, в котором был продемонстрирован не только ренопротективный эффект препарата, стало исследование М. Такака и соавт. [37]. Длительность наблюдения составила 12 недель. Количество участников – 30. Исследователи выявили благоприятное воздействие препарата на почечную функцию и гиперурикемию у пациентов с СД 2 типа. Одна половина больных принимала ипраглифлозин (основная группа), другая – продолжала ранее начатую сахароснижающую терапию, в частности принимала производные сульфонилмочевинны, бигуаниды, глиниды и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (контрольная группа). В основной группе изменение рСКФ было наименьшим ($1,6 (-0,5–3,8)$ мл/мин/1,73 м²) по сравнению с контрольной группой ($-3,5 (-6,4–-0,6)$ мл/мин/1,73 м²) (дельта – $4,6 (1,5–7,7)$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,006$)). Более того, у получавших ипраглифлозин было отмечено значительное снижение концентрации мочевой кислоты в крови – $-44,4 (-71,0–17,8)$ против $7,9 (-14,4–30,3)$ мкмоль/л (дельта – $-52,3 (-85,5–19,1)$ мкмоль/л ($p = 0,003$)). При этом степень альбуминурии между сравниваемыми группами значимо не различалась. В качестве одного из механизмов снижения мочевой кислоты исследователи указали ингибицию опосредованной глюкозным транспортером 9 реабсорбции мочевой кислоты при высокой концентрации глюкозы в моче.

Авторы исследования также сделали вывод, что нефропротективный эффект ипраглифлозина, сопровождающийся урикозурическим действием, может быть потенциально новым механизмом усиления защиты функции почек [37].

Влияние ипраглифлозина на фильтрационную функцию почек и выраженность альбуминурии продемонстрировано в многоцентровом проспективном ис-

следовании с участием 407 пациентов с СД 2 типа [38]. Его длительность составляла 104 месяца. В зависимости от наличия и степени нарушения функции почек пациенты были разделены на четыре группы. Первая группа – лица с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², вторая – с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², третья – с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м², четвертая – с рСКФ ≥ 30 и < 45 мл/мин/1,73 м². В первой и второй группах через четыре недели наблюдалось статистически значимое снижение рСКФ по сравнению с базальным уровнем с последующей стабилизацией на достигнутом уровне до 104-й недели ($-5,4 \pm 1,2$ и $-3,0 \pm 0,6$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$ для обеих групп)), что свидетельствовало об уменьшении выраженности почечной гиперфильтрации как начале патологических изменений почек при СД 2 типа. В то же время у пациентов третьей группы отмечалось повышение фильтрационной функции почек: на 36-й неделе – на $2,3 \pm 1,0$ мл/мин/1,73 м², на 52-й неделе – на $2,6 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$ для обеих групп). В четвертой группе изменение рСКФ не выявлено. Сравнительный анализ в отношении пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и соотношением «альбумин/креатинин» ≥ 300 мг/г и больных с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и соотношением «альбумин/креатинин» < 300 мг/г показал более выраженное снижение рСКФ при высоких значениях альбуминурии и ее повышении при более низких значениях – $-5,4 \pm 2,4$ и $3,3 \pm 1,1$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$) на 12-й неделе. Такая тенденция сохранялась до 104-й недели ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что соотношение «альбумин/креатинин» значительно снижалось по сравнению с базальным значением после 52-й недели и на протяжении всего периода наблюдения у лиц с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$). Таким образом, было продемонстрировано, что у пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ипраглифлозин, снижая рСКФ, может способствовать коррекции гиперфильтрации, у лиц с рСКФ ≥ 30



и < 60 мл/мин/1,73 м² – предупреждать дальнейшее ее снижение, что может указывать на нефропротективное действие [38].

В конце 2020 г. были опубликованы данные субанализа пострегистрационного трехлетнего исследования STELLA-LONG TERM, в котором оценивались безопасность и эффективность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и почечной недостаточностью [39]. В исследовании принял участие 11 051 больной, 4602 из которых с рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м². Отдельно были проанализированы две группы пациентов. Первая группа была разделена на четыре подгруппы: пациенты с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² и с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м². Вторую группу участников разделили на две подгруппы: с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Во всех подгруппах частота побочных эффектов оказалась сопоставимой и колебалась от 21,10 до 25,26% (p = 0,559 и p = 0,298 между подгруппами первой и второй групп). Частота случаев развития серьезных нежелательных явлений во всех подгруппах составила 1,72–3,16%. Наиболее частыми нежелательными реакциями во всех анализируемых подгруппах, за исключением подгруппы с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², были полиурия/поллакиурия – 5,25–7,16% случаев, в подгруппе с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² – нарушение функции почек, полиурия/поллакиурия и события, связанные с уменьшением объема циркулирующей крови (включая дегидратацию), – 7,37, 6,32 и 4,21% случаев соответственно. При этом у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² частота нарушения функции почек и нежелательных реакций, связанных со снижением объема циркулирующей крови (включая дегидратацию), была выше, чем у лиц с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² и рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м². Частота нарушения функции почек составила 7,37 и 4,97% по сравнению с 1,84 и 1,05% случаев

соответственно. Нежелательные реакции, обусловленные снижением объема циркулирующей крови, отмечались у 4,21 и 4,14%, а также у 2,60 и 2,10% пациентов соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась во второй группе. Частота нарушения функции почек зафиксирована у 1,56% лиц с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и у 5,47% пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Нежелательные реакции, связанные с уменьшением объема циркулирующей крови, зафиксированы в 2,42 и 4,16% случаев соответственно. При этом общая частота указанных событий в анализируемой когорте составила 1,73 и 2,20%.

Среди редких нежелательных эффектов терапии указаны инфекции мочевыводящих путей (1,54%), генитальные инфекции (1,46%), гипогликемии (0,52%). Частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 0,61 и 0,43% соответственно.

О сахароснижающей эффективности ипраглифлозина свидетельствовало значимое снижение среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на третий год наблюдения: на 0,90 ± 1,49% у пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001), на 0,60 ± 1,23% у больных с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001), на 0,54 ± 1,18% в группе с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001), на 0,40 ± 1,15% у участников с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (p = 0,013). Анализ результатов пациентов второй группы продемонстрировал среднее снижение уровня HbA1c от исходного на 0,71 ± 1,34% в подгруппе с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001) и на 0,52 ± 1,17% в подгруппе с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001).

Кроме того, за период наблюдения существенно уменьшалась масса тела пациентов. В первой группе в среднем она снизилась на 3,37 ± 4,83 кг (p < 0,001), 3,42 ± 4,25 кг (p < 0,001), 3,47 ± 4,26 кг (p < 0,001) и 2,80 ± 5,53 кг (p = 0,001) в подгруппах с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м²

и < 45 мл/мин/1,73 м² соответственно. Во второй группе уменьшение массы тела от исходных значений составило 3,40 ± 4,47 кг у лиц с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001) и 3,37 ± 4,48 кг у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001).

В отношении фильтрационной функции почек выявлено значимое снижение рСКФ у лиц с рСКФ ≥ 90 и ≥ 60, но < 90 мл/мин/1,73 м² – -6,13 ± 11,20 и -2,03 ± 7,94 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001 в обеих подгруппах). В течение трех лет значимое снижение рСКФ сохранялось только в подгруппе с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (-8,27 ± 13,73 мл/мин/1,73 м², то есть -7,9% от исходной рСКФ (p < 0,001)). У пациентов с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² через три года рСКФ уменьшилась на 1,22 ± 10,34 мл/мин/1,73 м², то есть -1,6% от исходной (p < 0,001). Вместе с тем у больных с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось повышение фильтрационной функции уже через три месяца от начала терапии – +0,64 ± 7,20 мл/мин/1,73 м² (p = 0,049). В конце периода наблюдения рСКФ достигла 39,13 ± 12,68 мл/мин/1,73 м² (+1,42 ± 8,77 мл/мин/1,73 м² (p = 0,006)). У пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² значимого изменения рСКФ через три года наблюдения не выявлено. Так, среднее значение рСКФ в начале и конце наблюдения составило 37,12 ± 7,25 и 39,13 ± 12,68 мл/мин/1,73 м² соответственно. Разница – +1,02 ± 10,55 мл/мин/1,73 м² (p = 0,495).

Таким образом, в исследовании STELLA-LONG TERM продемонстрировано, что ипраглифлозин у пациентов с СД 2 типа, независимо от наличия и выраженности почечной недостаточности, обеспечивал безопасное и эффективное улучшение контроля гликемии и снижение веса без прогрессирующего снижения рСКФ [39].

В ближайшее время планируется проведение многоцентрового рандомизированного исследования PROCCEED по оценке эффекта ипраглифлозина на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД 2 типа и ХБП (рСКФ ≥ и < 60 мл/мин/1,73 м², соотношение «альбумин/креатинин» ≥ 30 мг/г). Это будет первым целена-

правленным исследованием влияния иНГЛТ-2, в частности ипраглифлозина, на эндотелиальную дисфункцию – важнейший патогенетический механизм прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа [40].

В заключение необходимо отметить, что применение ипраглифло-

зина у пациентов с СД 2 типа и ХБП представляется перспективным.

На сегодняшний день помимо замедления темпов снижения рСКФ и уменьшения выраженности альбуминурии установлены такие важные негликемические эффекты препарата, как снижение массы

тела, объема висцерального жира, концентрации мочевой кислоты и триглицеридов. Улучшение указанных параметров способно оказать положительное влияние на функцию почек и замедлить прогрессирование ХБП у пациентов с СД 2 типа. 🌐

Литература

1. *International Diabetes Federation*. Diabetes atlas. 9th ed. 2019.
2. *Janka H.-U., Michaelis D.* Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 2002. Vol. 96. № 3. P. 159–165.
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др.* Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22. № 2S. С. 4–61.
4. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
5. *Arnal L.M., Gutiérrez B.C., Izquierdo M.C. et al.* Prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in primary care // *Nefrologia.* 2010. Vol. 30. № 5. P. 552–556.
6. *Low S.K.M., Sum C.F., Yeoh L.Y. et al.* Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus // *Ann. Acad. Med. Singap.* 2015. Vol. 44. № 5. P. 164–171.
7. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019 // https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf.
8. *Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др.* Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 3. С. 160–169.
9. *Prakash J.* Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) // *J. Assoc. Physicians India.* 2013. Vol. 61. № 3. P. 194–199.
10. US Renal Data System 2019 Annual Data Report. Epidemiology of kidney disease in the United States // <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>.
11. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая // *Нефрология и диализ.* 2016. Т. 18. № 2. С. 98–164.
12. *Gorriz J.L., Navarro-Gonzalez J.F., Ortiz A. et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020. Vol. 35. Suppl. P. i13–i23.
13. *Ferrannini E.* Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology // *Cell Metab.* 2017. Vol. 26. № 1. P. 27–38.
14. *Alicic R.Z., Neumiller J.J., Johnson E.J. et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease // *Diabetes.* 2019. Vol. 68. № 2. P. 248–257.
15. *Pessoa T.D., Campos L.C.G., Carraro-Lacroix L. et al.* Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25. № 9. P. 2028–2039.
16. *Chung S., Kim S., Son M. et al.* Empagliflozin contributes to polyuria via regulation of sodium transporters and water channels in diabetic rat kidneys // *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. ID 271.
17. *Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И.* Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2020. Т. 23. № 5. С. 475–491.
18. *Ma Q., Steiger S., Anders H.J.* Sodium glucose transporter-2 inhibition has no renoprotective effects on non-diabetic chronic kidney disease // *Physiol. Rep.* 2017. Vol. 5. ID e13228.
19. *Zhang Y., Thai K., Kepecs D.M., Gilbert R.E.* Sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibition does not attenuate disease progression in the rat remnant kidney model of chronic kidney disease // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 1. P. e0144640.
20. *Abbas N.A.T., El Salem A., Awad M.M.* Empagliflozin, SGLT₂ inhibitor, attenuates renal fibrosis in rats exposed to unilateral ureteric obstruction: potential role of klotho expression // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2018. Vol. 391. № 12. P. 1347–1360.
21. *Zhang Y., Nakano D., Guan Y. et al.* A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice // *Kidney Int.* 2018. Vol. 94. № 3. P. 524–535.
22. *Cassis P., Locatelli M., Cerullo D. et al.* SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy // *JCI Insight.* 2018. Vol. 3. № 15. P. e98720.
23. *Panchapakesan U., Pegg K., Gross S. et al.* Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells – renoprotection in diabetic nephropathy? // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 2. P. e54442.
24. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.



25. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.
26. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
27. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.
28. Kluger A.Y., Tecson K.M., Barbin C.M. et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME trials: a systematic review // Rev. Cardiovasc. Med. 2018. Vol. 19. № 2. P. 41–49.
29. Mosenson O., Wiviott S.D., 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. Vol. 7. № 8. P. 606–617.
30. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 24. P. 2295–2306.
31. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 15. P. 1436–1446.
32. Государственный реестр лекарственных средств // <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.
33. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Diabetes with Renal Impairment (LANTERN) study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. № 2. P. 152–160.
34. Ferrannini E., Veltkamp S.A., Smulders R.A., Kadokura T. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 5. P. 1260–1265.
35. Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R. et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study) // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 8. P. 1990–1995.
36. Ito D., Inoue K., Sumita T. et al. Long-term effects of ipragliflozin on diabetic nephropathy and blood pressure in patients with type 2 diabetes: 104-week follow-up of an open-label study // J. Clin. Med. Res. 2018. Vol. 10. № 9. P. 679–687.
37. Tanaka M., Yamakage H., Inoue T. et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial // Intern. Med. 2020. Vol. 59. № 5. P. 601–609.
38. Matsuba I., Kawata T., Iemitsu K. et al. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from a multicenter perspective intervention study // J. Diabetes Investig. 2020.
39. Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM) // Diabetol. Int. 2020.
40. Tanaka A., Shimabukuro M., Okada Y. et al. Rationale and design of an investigator-initiated, multicenter, prospective open-label, randomized trial to evaluate the effect of ipragliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes and chronic kidney disease: the PROCEED trial // Cardiovasc. Diabetol. 2020. Vol. 19. № 1. P. 85.

Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing of Renal Impairment Progression in Patients with Type 2 Diabetes

S.A. Martynov, MD, PhD, M.Sh. Shamkhalova, MD, PhD, Prof.

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Sergey A. Martynov, smartynov@inbox.ru

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the leading causes of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease, requiring expensive methods of renal replacement therapy (RRT) (dialysis, kidney transplantation). Currently nephroprotective therapy is based on correction of modified factors of CKD progression and administration of drug for blockade of activity renin-angiotensin system. Actually a new group of antihyperglycaemic drugs, of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2i) is wide spread. They help to reach good glycaemic control, along with effect of kidney protection in T2DM patients with CKD. Their application in these patients leads to reduction of albuminuria, slowing of progressive filtration function deterioration and eventually reduces new incidence of RRT initiation. This review presents analysis of experimental and clinical investigations of nephroprotective effects of SGLT2i.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, renal impairment, nephroprotection, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors