



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Роль дапаглифлозина в снижении риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без диабета

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф., А.Н. Оранская, к.м.н.

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Роль дапаглифлозина в снижении риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без диабета. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (47): 20–26.
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-47-20-26

Распространенность нарушений углеводного обмена среди взрослого населения планеты превысила 1 млрд. Сахарный диабет выявлен у 537 млн, предиабет – у 541 млн.

За последние 15 лет расходы здравоохранения, связанные с сахарным диабетом, увеличились на 316%, приблизившись к 1 трлн долларов США. При этом 81% взрослых пациентов проживают в странах с низким и средним уровнем дохода.

Несмотря на разработанные критерии диагностики и алгоритмы лечения, в 2021 г. смертность от сахарного диабета достигла 6,7 млн человек.

Известно, что у большинства больных уже при установлении диагноза «сахарный диабет 2 типа» имеют место микро- и макрососудистые осложнения, полинейропатия, которые со временем приводят к инвалидизации и преждевременной смерти. Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений сахарного диабета признана хроническая болезнь почек (ХБП). Согласно данным мировой статистики, 40% пациентов с сахарным диабетом 2 типа страдают ХБП и только 10–15% знают о наличии у себя патологии.

Дапаглифлозин ассоциируется с ранней и комплексной кардиоренальной защитой у широкой популяции пациентов. Препарат оказался эффективным в отношении уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии ХБП, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, дапаглифлозин

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний, получившим название неинфекционной пандемии. На настоящий момент времени каждый десятый на планете страдает сахарным диабетом (СД) [1], что составляет 537 млн человек. К 2045 г. количество пациентов может увеличиться до 783 млн. Нарушение углеводного обмена имеет место у 541 млн. У большинства из них при неправильном питании и сниженной физической активности разовьется СД. Согласно заявлению экспертов Международной диабетической федерации, в 2021 г. СД стал одной

из глобальных и стремительно нарастающих проблем здравоохранения [2]. Так, за последние 15 лет расходы здравоохранения, связанные с СД, увеличились на 316%, приблизившись к 1 трлн долларов США. При этом 81% взрослых пациентов с диабетом проживают в странах с низким и средним уровнем дохода.

Несмотря на существующие алгоритмы диагностики и лечения СД, в 2021 г. смертность в данной популяции составила 6,7 млн человек [2].

Развитие СД 2 типа характеризуется медленным, постепенным и плавным началом. Довольно длительное



время организм справляется с умеренной гипергликемией. Сначала это происходит за счет компенсаторной гиперсекреции инсулина на фоне инсулинорезистентности. Прогрессирование заболевания приводит к апоптозу β -клеток, истощению инсулярного аппарата и развитию гипергликемии. Формирующиеся дефекты β -клетки частично обратимы при ранней интенсивной терапии – в первые четыре года от манифестации СД [3]. Отсутствие жалоб в этот период является одной из причин поздней диагностики заболевания. Так, диагноз устанавливается в среднем на пять – десять лет позже дебюта СД [4].

В настоящее время известно, что чем выше уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), тем выше риск развития СД. При уровне HbA1c 6,0–6,5% диабет развивается в 20 раз чаще, чем при уровне менее 5,0% [5]. Именно поэтому всем лицам группы риска (ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, возраст старше 45 лет и др.) необходимо регулярно определять HbA1c.

Большинство пациентов уже в момент постановки диагноза СД 2 типа имеют микро- и макрососудистые осложнения, полинейропатию, которые со временем приводят к инвалидизации и преждевременной смерти [6].

Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений СД признана хроническая болезнь почек (ХБП). Согласно данным Федерального регистра СД на 1 января 2021 г., она встречается у 18% пациентов [7]. Данные мировой статистики свидетельствуют о том, что 40% пациентов с СД 2 типа страдают ХБП [8], однако только 10–15% из них знают о своем заболевании [9].

Механизмы развития хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа

Этиология и патогенез ХБП при СД 2 типа имеют сложный механизм, включающий артериальную гипертензию, нарушение липидного и пуринового обмена, ожирение, сердечную недостаточность на фоне хронической гипергликемии. 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 ряд других факторов являются наиболее частыми причинами развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) у пациентов с СД 2 типа [10].

Анализ данных почечного регистра США показал, что в 2019 г. в структуре диализной популяции 46,6% приходилось на больных СД, получавших программный диализ, 38,4% – перитонеальный [11].

Таким образом, СД является самой частой причиной развития терминальной стадии ХБП, требующей применения методов заместительной почечной терапии.

Риск смерти от любой причины резко увеличивается при прогрессировании ХБП у пациентов с СД [12], а также у лиц без СД при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и повышении соотношения «альбумин/креатинин» мочи [13].

В настоящее время ХБП признана наднормозологическим понятием и определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более трех месяцев и имеющее последствия для здоровья [14].

Диабетическая нефропатия, модулируемая генетическими факторами, развивается в результате воздействия метаболических (гипергликемия, дислипидемия, нарушение пуринового обмена) и гемодинамических (артериальная гипертензия, внутриклубочковая гипертензия) факторов на почечную микроциркуляцию [6].

Стадия почечной патологии оценивается по СКФ, отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе неэкскреторных функций, и уровню альбумина [15].

Предпочтительными маркерами ХБП являются соотношение «альбумин/креатинин» или уровень креатинина в разовой порции мочи и рСКФ (табл. 1 и 2) [16]. Преходящее повышение экскреции альбумина с мочой выявляется при значительной гипергликемии, интенсивной физической нагрузке, высокобелковом питании, лихорадке, менструации.

Референтными (клиренсовыми) методами СКФ определяется при беременности, морбидном ожирении (индекс массы тела ≥ 40 кг/м²), дефиците массы тела (индекс массы тела ≤ 15 кг/м²), вегетарианстве, миодистрофии, паралигии, квадриплегии, нестандартных размерах тела (ампутированные конечности), остром почечном повреждении, почечном трансплантате, назначении нефротоксичных препаратов, определении начала заместительной почечной терапии [15].

Таблица 1. Стадии ХБП в зависимости от СКФ

Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Описание	Стадия
≥ 90	Высокая и оптимальная	C1
60–89	Незначительно сниженная	C2
45–59	Умеренно сниженная	C3a
30–44	Существенно сниженная	C3b
15–29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

Таблица 2. Категория ХБП в зависимости от уровня альбумина

Категория	Альбумин/креатинин		Скорость экскреции альбумина с мочой, мг/24 ч	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	< 3	< 30	< 30	Норма или незначительно повышенная
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышенная
A3	> 30	> 300	> 300	Значительно повышенная



Несмотря на четкие критерии диагностики, процент недиагностированной ХБП у пациентов с СД остается очень высоким. Так, ХБП С1–2 остается недиагностированной у 96,6% больных, ХБП С3 – у 82%, ХБП С4–5 – у 46,7% [17, 18]. Именно поэтому в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. даны рекомендации по скринингу ХБП.

Ежегодная оценка альбуминурии (соотношение «альбумин/креатинин» в разовой порции мочи) и расчет СКФ проводятся:

- у пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания пять лет и более;
- у всех пациентов с СД 2 типа;
- у детей начиная с 11 лет при длительности СД более двух лет;
- у всех пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

С учетом вариабельности повышенная альбуминурия подтверждается результатами двух положительных тестов в течение трех периодов от трех до шести месяцев [14].

Фармакологическая нефропротекция

В настоящее время лечение СД направлено на предотвращение развития его осложнений и улучшение качества жизни пациентов.

Особенностью современной диабетологии является персонализированный, пациентоориентированный подход к терапии [19]. Учитываются не только возможности развития гипогликемии, прибавки массы тела на фоне приема препаратов, но и наличие признаков или факторов высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности, диабетической нефропатии (ХБП). Препарат подбирают с учетом гликемического контроля (стартовой гликемии, уровня HbA1c), необходимости контроля веса (при избыточной массе тела или ожирении), способности управлять сердечно-сосудистыми рисками, а также кардиоренопротективных и органопротективных свойств.

Золотым стандартом фармакологической нефропротекции у пациентов с СД 2 типа являются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы AT1-рецепторов (БРА)) воздействуют на классические патогенетические механизмы поражения почек – системную и внутрипочечную гипертензию [20].

С 2014 г. в клиническую практику были введены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2).

В норме почки фильтруют и реабсорбируют около 180 г глюкозы в сутки, которая практически полностью реабсорбируется с помощью НГЛТ в проксимальных извитых канальцах [21].

Основную роль в почечной реабсорбции глюкозы играет НГЛТ-2, который является высокоаффинным мощным транспортером. Он представлен в сегментах

S1 и S2 проксимального извитого канальца нефрона и опосредует 90% реабсорбции почечной глюкозы из первичного клубочкового фильтрата. НГЛТ-1 локализуется в S3-сегменте проксимального почечного канальца и отвечает за реабсорбцию 10% глюкозы [22].

В эпителиальных клетках почечных канальцев молекулы глюкозы связываются глюкозными транспортерами (ГЛЮТ) и с помощью пассивного транспорта выделяются в кровь. При участии Na^+/K^+ -АТФазы реабсорбированные ионы натрия переносятся через базолатеральную мембрану из внутриклеточного пространства эпителиоцита в просвет сосуда в обмен на ионы К [23].

На экспериментальных моделях показано, что в условиях гипергликемии количество НГЛТ-1, НГЛТ-2 и ГЛЮТ увеличивается [24]. Кроме того, при СД 2 типа в проксимальных почечных канальцах повышается резорбтивный потенциал для молекул глюкозы. Так, в норме он составляет 10,0–11,0 ммоль/л, при СД – увеличивается на 2,2 ммоль/л (40 мг/дл), что является одним из механизмов развития гипергликемии [25].

Благодаря высокоселективному связыванию с соответствующим белком-переносчиком глюкозы ингибиторы НГЛТ-2 блокируют ее реабсорбцию в проксимальных извитых канальцах почек, усиливая глюкозурию у пациентов с СД [26].

На фоне гипергликемии одновременно увеличивается реабсорбция Na и уменьшается его доставка к плотному пятну, что приводит к вазодилатации афферентных артериол и формированию внутриклубочковой гипертензии. Ингибирование НГЛТ-2 снижает гиперфильтрацию через восстановление тубуло-гломерулярной обратной связи [27].

Индуцированная иНГЛТ-2 глюкозурия оказывает влияние на уровень HbA1c, массу тела и артериальное давление [28].

Ингибиторы НГЛТ-2 также способны улучшать функцию β -клеток и чувствительность мышечной ткани к инсулину, таким образом опосредованно снижая глюкозотоксичность [29].

Действие ингибиторов НГЛТ-2 является инсулин-независимым и становится минимальным при гликемии менее 5,0 ммоль/л, что уменьшает риск развития гипогликемий. Это позволяет применять препараты данной группы на любой стадии СД 2 типа [30].

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали способность иНГЛТ-2 не только обеспечивать гликемический контроль, но и снижать частоту неблагоприятных почечных исходов у пациентов с СД 2 типа.

Именно поэтому в зарубежных клинических рекомендациях иНГЛТ-2 рассматриваются как приоритетная терапия у пациентов с СД 2 типа и ХБП [19, 31, 32].

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин является первым представителем иНГЛТ-2 [33]. Установлено, что через 24 недели приема препарата уровень HbA1c снижался на 0,89%



от исходного [34], систолическое артериальное давление – на 5,1 мм рт. ст. [35], масса тела – почти на 3 кг [36, 37].

Выявлено также специфическое влияние дапаглифлозина на почки: к 12-й неделе – снижение альбуминурии на 33% (в дополнение к иАПФ/БРА), до четырех лет – стабильность рСКФ [38, 39].

При метаанализе результатов 12 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 12 до 104 недель было установлено, что на фоне приема дапаглифлозина в комбинации с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином или инсулином скорректированный средний уровень HbA1c уменьшился на 0,52% от исходного (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,45–0,60; $p < 0,001$) [40]. Эффективность препарата не зависела от уровня гликированного гемоглобина [41, 42].

Наибольшая динамика массы тела была отмечена у получавших комбинированную терапию дапаглифлозином и производными сульфонилмочевины [33]. На протяжении 208 недель сохранялось снижение массы тела на 3,65 кг, достигнутое при терапии дапаглифлозином в сочетании с метформином [39].

J. Volinder и соавт. с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исследовали жировую ткань пациентов с СД 2 типа, получавших комбинацию метформина и дапаглифлозина. Через 24 недели окружность талии уменьшилась на 2,5 см, через 102 недели – на 5,0 см по сравнению с исходными значениями. На 102-й неделе жировая масса тела уменьшилась на 2,8 кг [42, 43].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 средняя продолжительность наблюдения на терапии дапаглифлозином составила 4,2 года. У большинства пациентов почечная функция была сохранена. Терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением на 47% риска достижения первичной комбинированной конечной точки, включая снижение 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 (относительный риск (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); $p = 0,012$) [44].

DAPA-CKD – первое международное многоцентровое с управляемыми событиями рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, направленное на изучение/оценку дапаглифлозина у пациентов с ХБП как с СД 2 типа, так и без СД 2 типа. Медиана периода наблюдения составила 2,4 года [38]. Дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут добавляли к стандартной терапии стабильно максимально переносимыми

дозами иАПФ или БРА. Первичная конечная точка определена как сочетание стойкого снижения рСКФ на $\geq 50\%$, ТПН (необходимость поддерживающего диализа (перитонеального или гемодиализа) в течение не менее 28 дней или трансплантации почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² в течение не менее 28 дней), почечной или сердечно-сосудистой смерти. Почечная смерть – смерть из-за ТПН, когда диализ был намеренно прекращен по какой-либо причине. Вторичные конечные точки включали стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, ТПН или почечную смерть, комбинацию смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, или смерть от всех причин [45]. Безопасность терапии оценивали по серьезным нежелательным явлениям и нежелательным явлениям, приведшим к преждевременному прекращению приема исследуемого препарата, прерыванию его приема или снижению дозы. Нежелательными явлениями считались снижение объем циркулирующей крови, почечные нарушения, гипогликемия, переломы, потенциальный диабетический кетоацидоз и ампутации.

Исследование DAPA-CKD было прекращено досрочно по рекомендации Комитета по мониторингу данных из-за 408 событий достижения первичной конечной точки (60% запланированных событий).

По сообщению исследователей, в общей популяции ($n = 4304$) наиболее частыми причинами ХБП были диабетическая нефропатия (58,3%), за которой следовали ишемическая/гипертоническая нефропатия (16,0%) и хронический гломерулонефрит (16,1%) (табл. 3). В группе с СД 2 типа ($n = 2906$) наиболее частой причиной ХБП была диабетическая нефропатия (86,4%). Помимо диабетической нефропатии частыми причинами ХБП были ишемическая/гипертоническая нефропатия (6,9%) и хронический гломерулонефрит (3,3%, из них 1,3% приходилось на IgA-нефропатию). В группе без СД 2 типа ($n = 1398$) среди частых причин ХБП указаны хронический гломерулонефрит – 42,8%, из них 16,6% IgA-нефропатия, и ишемическая/гипер-

Таблица 3. Этиология ХБП на основании данных исследования DAPA-CKD, % случаев

Причина ХБП	Общая популяция (n = 4304)	Популяция с СД 2 типа (n = 2906)	Популяция без СД (n = 1398)
Хронический гломерулонефрит:	16,1	3,3	42,8
■ IgA-нефропатия	6,3	1,3	16,6
■ фокальный сегментарный гломерулосклероз	2,7	0,8	6,7
■ мембранозная нефропатия	1,0	0,3	2,4
■ болезнь минимальных изменений	0,3	0,1	0,6
■ другое	5,9%	0,9	16,5
Ишемическая/гипертоническая нефропатия	16,0	6,9	34,8
Диабетическая нефропатия	58,3	86,4	–



тензивная нефропатия – 34,8%. Причина ХБП считалась неизвестной у 11,9% пациентов без СД 2 типа [46]. Анализ результатов исследования показал снижение риска достижения первичной комбинированной конечной точки при приеме дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо на 39% – 197 против 312 событий (ОР 0,61 (95% ДИ 0,51–0,72); $p = 0,000000028$), вторичной почечной комбинированной конечной точки на 44% – 142 против 243 событий (ОР 0,56 (95% ДИ 0,45–0,68); $p = 0,000000018$). На фоне терапии дапаглифлозином наблюдалось снижение риска поисковой конечной точки на 34% – 71 против 103 событий (ОР 0,66 (95% ДИ 0,49–0,90); $p = 0,0072$), комбинированной конечной точки на 29% – 100 против 138 (ОР 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92); $p = 0,0089$). При применении дапаглифлозина по сравнению с приемом плацебо отмечалось снижение риска смерти от всех причин на 31% – 101 против 146 случаев (ОР 0,69 (95% ДИ 0,53–0,88); $p = 0,0035$) [47].

Дапаглифлозин продемонстрировал хороший профиль переносимости. Так, прием плацебо прекращали чаще, чем использование дапаглифлозина, – 309 против 274 случаев, в том числе из-за нежелательных явлений – 123 против 118 случаев. Любые нежелательные явления регистрировались в 729 против 633 случаев соответственно.

Развития кетоацидоза на фоне приема дапаглифлозина не зарегистрировано.

Гипогликемия в группе плацебо зафиксирована в 1,3% случаев, в группе дапаглифлозина – в 0,7%.

В группах плацебо и дапаглифлозина нежелательные явления со стороны почек зафиксированы у 8,7 и 7,2% пациентов соответственно, ампутации – у 1,8 и 1,6%.

Обращает внимание большая частота встречаемости снижения объема циркулирующей крови, а также серьезных нежелательных явлений снижения объема циркулирующей крови у принимавших дапаглифлозин – 127 (5,9%) против 90 (4,2%) и 22 (1,0%) против 18 (0,8%) соответственно. Можно предположить, что пациенты недостаточно принимали жидкость в период лечения. Поэтому в рутинной клинической практике следует делать акцент на необходимости употребления достаточного количества жидкости при приеме иНГЛТ-2.

В группе дапаглифлозина в отличие от группы плацебо также выявлен повышенный риск переломов – 85 (4,0%) против 69 (3,2%) [47].

Таким образом, дапаглифлозин обладает мощным ренопротективным действием и рекомендован для применения у взрослых (старше 18 лет) пациентов с СД 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям. Он может назначаться в виде монотерапии при непереносимости метформина или в виде комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (в том числе в комбинации с метформином), агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида 1 эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином, препаратами инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) в отсутствие адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинированной терапии с метформином для улучшения гликемического контроля.

Дапаглифлозин является единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации препаратом из группы иНГЛТ-2 с показанием к применению при ХБП у взрослых пациентов с вероятностью ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [48].

Дапаглифлозин (препарат Форсига) обладает кардиопротективным эффектом, поэтому рекомендован больным СД 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или двумя и более факторами риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет, у женщин ≥ 60 лет и не менее одного из таких факторов, как дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Взрослым пациентам без диабета при хронической сердечной недостаточности второго – четвертого функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации со сниженной фракцией выброса препарат показан для снижения риска сердечной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Дапаглифлозин необходимо рекомендовать с целью нефро- и кардиопротекции вне зависимости от уровня гликемии [41, 42].

Литература

1. <https://diabetesatlas.org/>.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, 2021.
3. Stein C.M., Kramer C.K., Zinman B., et al. Clinical predictors and time course of the improvement in β -cell function with short-term intensive insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2015; 32 (5): 645–652.
4. Kahn S.E. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (9): 4047–4058.
5. Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010; 33 (7): 1665–1673.



6. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.
8. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018; 94 (3): 567–581.
9. Ravera M., Noverasco G., Weiss U., et al. CKD awareness and blood pressure control in the primary care hypertensive population. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57 (1): 71–77.
10. Prakash J. Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). *J. Assoc. Physicians India.* 2013; 61 (3): 194–199.
11. 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>.
12. Go A., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
13. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M., et al. 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): 1662–1673.
14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021.
15. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, 2020.
16. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* [Internet]. 2013; 3 (1): 1–150.
17. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J.M., et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55 (8): 2154–2162.
18. Szczech L.A., Stewart R.C., Su H.L., et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One.* 2014; 9 (11): e110535.
19. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022; 45 (11): 2753–2786.
20. 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; 17 (5): 16–23.
21. Ушкалова Е.А. Новый класс антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. *Фарматека.* 2013; 16: 33–36.
22. Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 42–54.
23. Шварц В.Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 4: 54–57.
24. Freitas H.S., Anhe G.F., Melo K.F., et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology.* 2008; 149 (2): 717–724.
25. Halimi S., Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab.* 2014; 40 (6 Suppl. 1): S28–S34.
26. Nair S., Wilding J.P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (1): 34–42.
27. Cherney D.Z.I., Perkins B.A., Soleymanlou N., et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129 (5): 587–597.
28. Lee S. Update on SGLT2 inhibitors-new data released at the American Diabetes Association. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2017; 16 (3): 93–95.
29. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (2): 499–508.
30. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment. *Drugs.* 2015; 75 (1): 33–59.
31. De Boer I.H., 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). *Diabetes Care.* 2022; 45 (12): 3075–3090. https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1.
32. Narendran P., Saeed M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 2493–2505.
33. Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2217–2224.



35. Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2223–2233.
36. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25 (6): 467–476.
37. Henry R.R., Murray A.V., Marmolejo M.H., et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (5): 446–456.
38. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (15): 1436–1446.
39. Del Prato S., Nauck M., Durán-García S., et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (6): 581–590.
40. Persson F., Rossing P., Vart P., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin by baseline glycaemic status: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Diabetes Care.* 2021; 44 (8): 1894–1897.
41. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (1): 22–31.
42. Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L., et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16 (2): 159–169.
43. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (3): 1020–1031.
44. Mosenzon 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; 7 (8): 606–617.
45. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Chertow G.M., et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (2): 274–282.
46. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Batiushin M., et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (10): 1700–1711.
47. Heerspink H.J.L. DAPA-CKD: Dapagliflozin improves CKD survival ± diabetes // <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/cardiology/dapa-ckd-dapagliflozin-improves-ckd-survival-%c2%b1-diabetes/>.
48. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига. ЛП-002596 от 01.10.2021.

The Role of Dapagliflozin in Reducing the Risk of Developing End-Stage Renal Failure in Patients with Type 2 Diabetes and Without Diabetes

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof., A.N. Oranskaya, PhD

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

The prevalence of carbohydrate metabolism disorders among the adult population of the planet has exceeded 1 bln people, of which 537 mln have overt diabetes mellitus and 541 mln have prediabetes.

Health care costs associated with diabetes have increased by 316% over the past 15 years, approaching \$1 trln.

With 81% of adults with diabetes living in low- and middle-income countries.

Despite the developed criteria for diagnosing and treating diabetes, the death rate in 2021 was 6.7 mln.

Most patients, already at the time of diagnosis of type 2 diabetes, have micro- and macrovascular complications,

polyneuropathy, which eventually lead to disability and premature death. Chronic kidney disease (CKD) is recognized as one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus. According to world statistics, 40% of patients with type 2 diabetes have CKD and only 10–15% of patients with CKD are aware of their disease.

Dapagliflozin has early and comprehensive cardio-renal protection in a broad patient population. The drug was effective in reducing the risk of a sustained decline in estimated glomerular filtration rate, the onset of end-stage renal failure, death from cardiovascular disease, and hospitalization for heart failure.

Key words: *diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, albuminuria, dapagliflozin.*



СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

Форсига® – единственный сахароснижающий препарат, показавший комплексную кардио-ренальную защиту* у пациентов с СД 2 типа с двумя и более факторами СС риска¹⁻⁴

ФОРСИГА, 10 мг (далаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORXIGA). Международное непатентованное название: далаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкококортикоидной полилиптаза-1 (ГПП-1) экстендом пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе анафилактического шока к далаглифлозину или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (до начала терапии). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа. Последствия непереносимости лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности далаглифлозина в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателя гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение далаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия далаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли далаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Далаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистом рецепторов ГПП-1 – экстендом пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). Целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Профиль безопасности далаглифлозина оценен в клинических исследованиях безопасности и эффективности далаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности далаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии далаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органам классам с указанием частоты возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить по сравнению с данными). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинальный баланит и связанные с ним генитальные инфекции¹; инфекция мочевыводящих путей²; нечасто* – вульвовагинальный зуд, трихомонадные инфекции; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье)³. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином)⁴; нечасто* – снижение ОДЖ⁵; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)⁶. Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головноекружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** – запор, суевозраст у детей. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дисурия, полиурия⁷; нечасто* – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия⁸; повышение значения гематокрита⁹; снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии¹⁰; нечасто* – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии¹¹. Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. * См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. ¹ Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предопределяемые термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов у мужчины, инфекцию половых органов у женщины, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. ² Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предопределяемые термины: перичестные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. ³ Снижение ОДЖ включает, например, следующие заранее определенные предопределяемые термины: гиповолемия, артериальная гипотензия. ⁴ Полиурия включает предопределяемые термины: полиурия, полиурия и усиление диуреза. ⁵ Среднее изменение значения гематокрита от исходных значений составило 2,20% в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с -4,33% в группе плацебо. Значения гематокрита $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших далаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. ⁶ Средние изменения следующих показателей в процентах от исходных значений в группе далаглифлозина 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составили: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота изменения на однокровном показателе. НР отмечены при постстратификационном наблюдении. Сыпь включает следующие предопределяемые термины: перичестные в порядке убывания частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и активных контроле клинических исследований (группа, получавшая далаглифлозин: n=5936, контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших далаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». ⁷ Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших далаглифлозин в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. ⁸ Отмечены у $\geq 0,1\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще и большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе далаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП – 002596 от 21.08.2014 г. Номер одобрения FOR-RU-14991. Дата одобрения – 11.16.2022. Дата истечения – 11.16.2024.

СД – сахарный диабет, СС – сердечно-сосудистый, ПН – терминальная почечная недостаточность, ГН – госпитализация по причине сердечной недостаточности.
* Под «кардио-ренальной защитой» подразумевается снижение риска СН и комбинированной «почечной» конечной точки: ухудшение функции почек, ДПП или почечная смерть у пациентов с СД2 и ≥ 2 факторами СС-риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение).
1. Wvovit S.D et al. N Engl J Med 2019; 380:343-357.
2. Mosenzon O et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):606-617.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.
4. Zelniker TA, Wvovit S.D, Raz L et al. Lancet. 2019 Jun 5;393(10166):31-39, Supplement to: Zelniker TA, Wvovit S.D, Raz L, et al. Lancet 2018; published online Nov 10.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига® (далаглифлозин).
ООО «АстраЗенека Фармасыонэлз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКБ», 30 этаж
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-mosru.ru
FOR-RU-15162. Дата одобрения: 29.11.2022. Дата истечения: 29.11.2024.

Реклама