



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных осложнений сахарного диабета 2 типа

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных осложнений сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 13. С. 12–20. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-13-12-20

Со второй половины XX в. рост заболеваемости сахарным диабетом стал сравним с неинфекционной пандемией. Как следствие, значительно повысилось внимание к этому направлению эндокринологии. Более чем за столетний период были открыты новые патогенетические механизмы, проведена классификация сахарного диабета, появились новые методы его диагностики и лечения. Существующий на сегодняшний день широкий спектр сахароснижающих препаратов позволяет реализовать основной врачебный принцип «лечи не заболевание, а больного», то есть учитывать риски как каждого пациента, так и сахароснижающих препаратов. С учетом неудовлетворенной клинической потребности в предотвращении или, по крайней мере, сдерживании прогрессирования осложнений сахарного диабета 2 типа особый интерес могут представлять ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2.

В статье рассмотрена общая характеристика ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, их место в современных алгоритмах лечения, делающих упор на стратифицированный подход к выбору фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистым и почечным риском, полиморбидностью. Представлены результаты исследования CREDESCENCE о способности препаратов данной группы улучшать прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек, а также исходы естественного течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, натрий-глюкозный котранспортер 2, исследование CREDESCENCE, Инвокана

Введение

В последние десятилетия рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) сравнивают с неинфекционной пандемией. Так, в Российской Федерации за 20 лет число пациентов увеличилось в 2,5 раза. Согласно данным федерального регистра сахарного диабета, на конец 2020 г. зарегистрировано около 4,8 млн больных, из них 47 тыс. детей [1]. На СД 1 типа пришлось 265 тыс. случаев. Актуальность проблемы СД 2 типа обусловлена не только частотой встречаемости, но и тем, что он относится к числу заболеваний, которые можно рассматривать как изначально коморбидные. Высокий уровень коморбидности в свою очередь увеличивает тяжесть течения и ухудшает прогноз [2].

В первой половине прошлого десятилетия значительно возросло количество госпитализаций из-за таких осложнений диабета, как инфаркт миокарда, инсульт, ампутация нижних конечностей и терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), что нивелировало положительный эффект антигипергликемической терапии, проводимой с 1990 по 2010 г. [3].

Известно также, что заболевания сердечно-сосудистой системы и почек, которые по-прежнему остаются основной причиной смерти, в большей степени подвержены пожилые, составляющие 50% популяции пациентов с СД 2 типа [4].

Требовались изменение стратегии управления патологией и антигипергликемические препараты, способные



влиять на естественное течение сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа.

В недавно проведенных в Швеции [4] и Великобритании [5] эпидемиологических исследованиях установлено, что естественное течение сердечной недостаточности (СН) при СД 2 типа практически не зависело от оптимального контроля основных метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гликированный гемоглобин (HbA1c), липидный профиль (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды), артериальное давление, отсутствие альбуминурии и воздержание от курения. Более того, у достигших такового частота госпитализаций по поводу СН оказалась на 31–45% выше. Это позволило сделать вывод, что сердечная недостаточность, которую ранее не связывали с СД 2 типа, на самом деле может быть столь же частым осложнением, как и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6, 7].

Таким образом, на сегодняшний день существует неудовлетворенная клиническая потребность в предотвращении или сдерживании развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа – ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и диабетической болезни почек (ДБП).

Оптимальный антигипергликемический препарат должен улучшать кардиоренальный прогноз [8].

Современный алгоритм выбора антигипергликемической терапии

Не так давно рекомендации по сахароснижающей терапии Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) совместно с Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) были обновлены на основании результатов проведенных исследований сердечно-сосудистых исходов. В частности, в нескольких крупномасштабных работах была подтверждена эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

В современной стратегии акцент делается на безопасность и персонализированный выбор сахароснижающей терапии, при этом рекомендуется исходить из оценки сердечно-сосудистого риска [9–11]. Согласно рекомендациям ESC по сердечно-сосудистой профилактике в клинической практике, пациенты с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями или с СД и поражением органов-мишеней, таким как протеинурия или почечная недостаточность, входят в группу очень высокого риска [12]. К группе очень высокого риска также относятся пациенты с СД и тремя основными факторами риска и более или длительностью СД свыше 20 лет. Большинство лиц с СД попадают в группу высокого риска (десятилетний риск фатального исхода от сердечно-сосудистого заболевания от 5 до 10%). Стратификация пациентов с СД в зависимости от сердечно-сосудистого риска приведена в таблице [10].

Для выявления лиц с риском развития почечной дисфункции и/или сердечно-сосудистых заболеваний эксперты EASD/ESC рекомендуют в рутинной практике оценивать микроальбуминурию.

Эксперты ADA и РАЭ также придерживаются стратифицированного подхода при выборе лечения. Согласно их рекомендациям, всем пациентам назначают метформин в качестве препарата первой линии, индивидуально определяют целевой уровень HbA1c и одновременно стратифицируют их в зависимости от сердечно-почечной коморбидности: с ИБС, атеросклерозом и высоким ССР, СН, ХБП (рис. 1) [11].

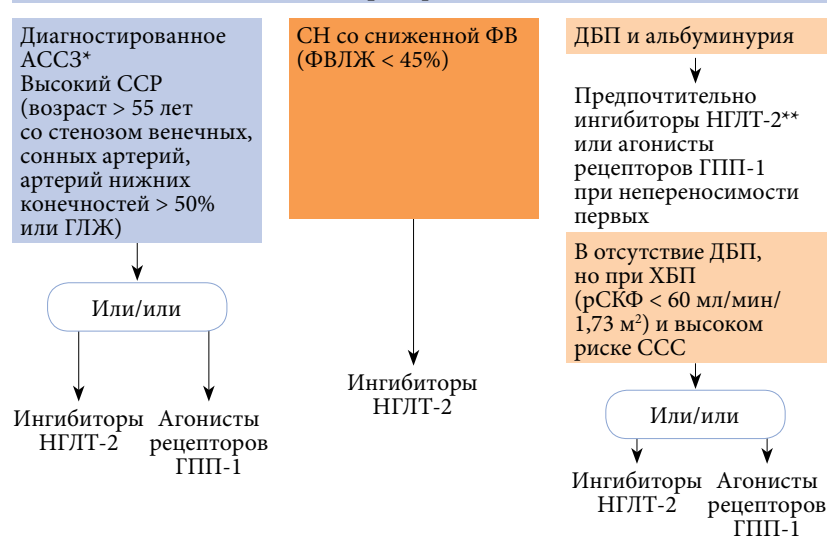
Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом

Риск	Описание
Очень высокий	Сахарный диабет в сочетании с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или Сахарный диабет с поражением других органов-мишеней* или Сахарный диабет с тремя и более значимыми факторами риска**
Высокий	Сахарный диабет длительностью более десяти лет без поражения органов-мишеней в сочетании с любым другим дополнительным фактором риска
Умеренный	Сахарный диабет у молодых пациентов длительностью менее десяти лет без других факторов риска

* Протеинурия, сниженная функция почек, определенная как рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка, ретинопатия.

** Возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

Установка индивидуального уровня HbA1c независимо от исходного и стратификация



* АССЗ – ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей.

** Ингибиторы НГЛТ-2 доказали свою эффективность в снижении прогрессирования ХБП, в том числе в исследованиях сердечно-сосудистых исходов.

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рис. 1. Маркеры высокого сердечно-сосудистого риска и диагностированные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность



Результаты многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований CANVAS, EMPA-REG, DECLARE-TIMI свидетельствуют о кардиоренальных преимуществах ингибиторов НГЛТ-2 (уровень рекомендации А2) [9].

Ингибиторы НГЛТ-2 занимают первую строчку среди препаратов для больных СД 2 типа с сопутствующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и ХБП (уровень убедительности рекомендаций А, достоверность доказательств 1–2) [9].

Таким образом, ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 являются преимущественными опциями для пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, высоким ССР, СН и ХБП, а также для пациентов старшей возрастной группы, благодаря способности улучшать кардиоренальный прогноз естественного течения СД 2 типа [2].

Ингибиторы обратного захвата глюкозы в почках

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 показаны для лечения СД 2 типа [13]. Второе название препаратов – глифлозины происходит от флоризина, который, как было установлено в 1886 г., вызывает глюкозурию. Однако низкая биодоступность и короткий период полувыведения при приеме внутрь не позволяли использовать его в качестве лекарственного препарата.

Группа ингибиторов НГЛТ-2 представлена канаглифлозином, дапаглифлозином, эмпаглифлозином и эртуглифлозином. Данные препараты оценены в исследованиях сердечно-сосудистых исходов и доступны в США и Европейском союзе. К этой группе препаратов также относятся ипраглифлозин, лусеоглифлозин и тофоглифлозин. Их клинические исследования проходят в Японии.

Ингибиторы НГЛТ-2 подавляют реабсорбцию глюкозы на уровне проксимальных канальцев почек [14], что приводит к повышению глюкозурии, осмотического диуреза и натрийуреза. Это способствует улучшению контроля глюкозы без риска гипогликемий (рис. 2).

Дополнительным преимуществом ингибиторов НГЛТ-2 признано снижение массы тела и артериального давления, что положительно влияет на ССР.

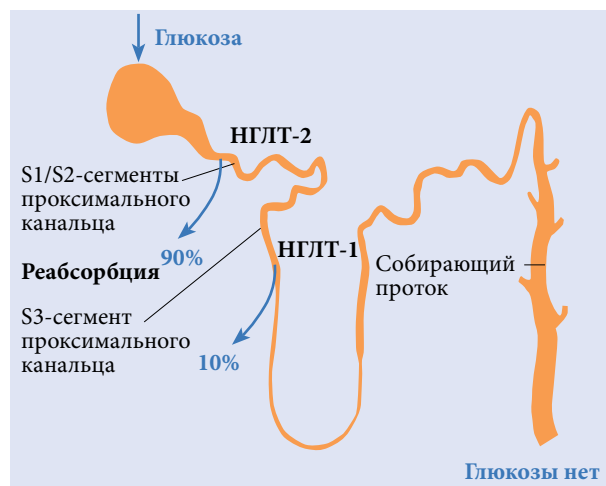


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов НГЛТ-2

Как следствие, назначение препаратов данной группы позволяет уменьшать лекарственную нагрузку, особенно у пожилых пациентов, страдающих диабетом [15]. Это в свою очередь будет способствовать повышению приверженности лечению. По данным ряда авторов, последняя варьируется от 38,5 до 93,1% [16].

Так, согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики в Великобритании с участием 33 849 пациентов с СД 2 типа, антигипергликемические препараты, способствующие снижению массы тела и характеризующиеся низким риском гипогликемий, ассоциировались с лучшей приверженностью терапии и, как следствие, лучшим гликемическим контролем [17].

Несоблюдение режима приема лекарственных препаратов может приводить к критическому снижению их эффективности. Различие в снижении уровня HbA1c в рамках рандомизированных клинических исследований и исследованиях в условиях реальной клинической практики при неудовлетворительной приверженности может достигать 75% [18, 19].

Ярким представителем класса глифлозинов является канаглифлозин, который зарегистрирован в Российской Федерации под торговой маркой Инвокана®.

Инвокана® обеспечивает выведение 77–119 г глюкозы в сутки. При этом теряется 308–476 ккал и, как следствие, снижается масса тела.

Мочегонный эффект на фоне осмотического диуреза обеспечивает уменьшение и систолического давления.

Выведение почками мочевой кислоты (на 19%) сопровождается стабильным снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке приблизительно на 20%.

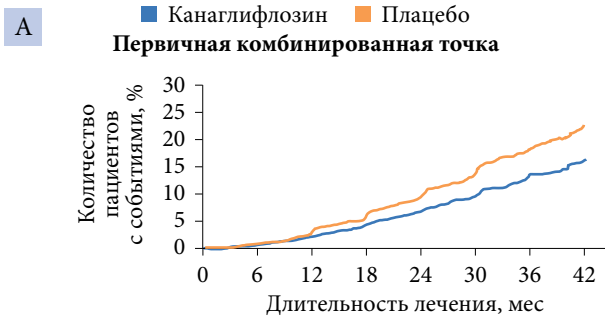
За счет почечного и внепочечного механизмов Инвокана® задерживает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает постпрандиальную гликемию на 1,5–2,7 ммоль/л в зависимости от дозы (100 и 300 мг/сут).

Оценка модели гомеостаза в отношении функции β-клеток (НОМА2-%В) показала, что Инвокана® улучшает функцию β-клеток и увеличивает секрецию инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе со смешанным завтраком [20].

Кардио- и нефропротективный эффект препарата Инвокана® подтвержден в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, например в исследованиях CANVAS и CREDENCE, а также в метаанализах с другими ингибиторами НГЛТ-2 [8, 21, 22].

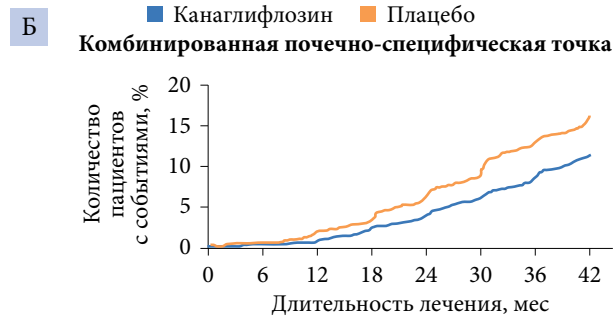
Результаты исследования CREDENCE и метаанализов рандомизированных клинических исследований

В исследовании CREDENCE оценивали влияние ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и сопутствующей почечной недостаточностью на фоне ДБП. В нем приняли участие пациенты из 34 стран. Возраст участников – старше 30 лет. Уровень HbA1c – от 6,5 до 12,0%. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 и < 90 мл/мин/1,73 м². Вследствие почечной недостаточности все включенные в исследование получали монотерапию блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Необходимым услови-



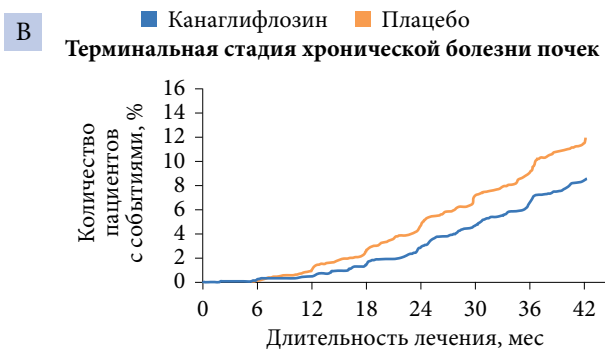
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Канаглифлозин	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196



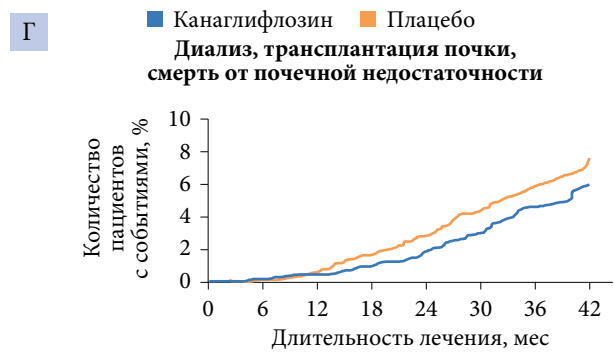
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2178	2131	2046	1724	1129	621	170
Канаглифлозин	2202	2181	2144	2080	1786	1211	646	196



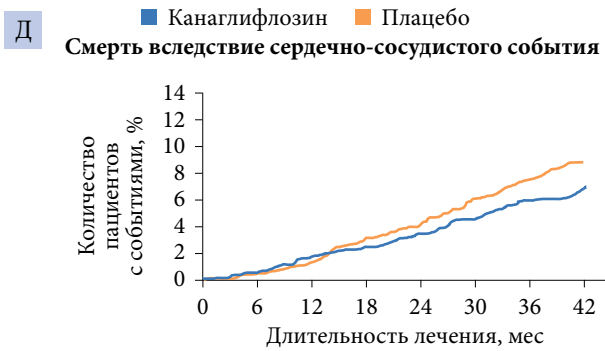
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2182	2141	2063	1752	1152	641	178
Канаглифлозин	2202	2182	2146	2091	1798	1217	654	199



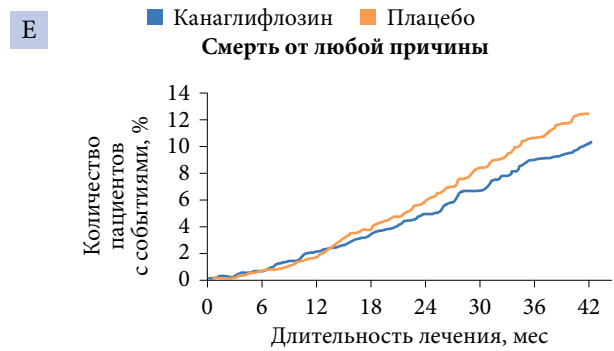
Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2183	2147	2077	1776	1178	653	180
Канаглифлозин	2202	2184	2148	2100	1811	1236	661	199



Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2185	2160	2106	1818	1220	688	189
Канаглифлозин	2202	2187	2155	2120	1835	1263	687	212



Количество пациентов с рисками, абс.

Плацебо	2199	2185	2160	2106	1818	1220	688	189
Канаглифлозин	2202	2187	2155	2120	1835	1263	687	212

Рис. 3. Достижение первичных и вторичных конечных точек в группе канаглифлозина и группе плацебо (А – сравнительная оценка первичной четырехкомпонентной конечной точки: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина в сыворотке, смерть от почечной недостаточности, смерть от сердечно-сосудистых событий, Б – трехкомпонентной комбинированной почечно-специфической конечной точки: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина в сыворотке, смерть от почечной недостаточности, В – наступления терминальной стадии ХБП, определенной как диализ в течение не менее 30 дней, трансплантация почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², которая удерживалась ≥ 30 дней по оценке центральной лаборатории, Г – предварительной трехкомпонентной комбинированной точки: диализ, трансплантация почки, смерть от почечной недостаточности, Д – наступления смерти вследствие сердечно-сосудистых событий, Е – наступления смерти от любой причины)



ем включения в исследование была ДБП, развившаяся на фоне СД 2 типа. Заболевание почек другой этиологии (включая СД 1 типа) было противопоказанием для участия в исследовании.

Пациентов рандомизировали в группу канаглифлозина в дозе 100 мг или плацебо. В дополнение к ним больные продолжали принимать блокаторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Первичная комбинированная конечная точка включала достижение терминальной стадии почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, смерть от почечной недостаточности, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

Терминальная стадия почечной недостаточности определялась как диализ в течение не менее 30 дней, трансплантация почки или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² в течение 30 дней и более, удвоение уровня креатинина сыворотки крови (по сравнению с исходным уровнем) в течение 30 дней.

Вторичные точки – сердечно-сосудистые события (ССС) (инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу СН).

Было рандомизировано почти 4400 пациентов.

По прошествии 2,5 года (средний период наблюдения составил 2,62 года) исследование было прекращено досрочно, так как в ходе предварительного промежуточного анализа данных выявлено значительное снижение первичной конечной точки у получавших канаглифлозин.

Частота наступления первичной комбинированной конечной точки, включавшей достижение терминальной стадии почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина сыворотки, почечную недостаточность и сердечно-сосудистую смерть, в группе канаглифлозина оказалась на 30% ниже – 43,2 и 61,2 случая на 1000 пациенто-лет соответственно (относительный риск (ОР) 0,70 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,59–0,82; $p < 0,0001$) (рис. 3) [22].

Результаты вторичных анализов и анализов предварительно определенных популяций пациентов также подтвердили уменьшение риска достижения первичной комбинированной конечной точки у пациентов группы канаглифлозина по сравнению с пациентами группы плацебо. Относительный риск достижения комбинированной конечной точки, включавшей развитие терминальной стадии почечной недостаточности, двукратное повышение уровня креатинина и смерть вследствие нарушенной функции почек, у первых был ниже на 34% (ОР 0,66 (95% ДИ 0,53–0,81); $p < 0,001$) (см. рис. 3), а относительный риск возникновения терминальной стадии болезни почек – на 32% (ОР 0,68 (95% ДИ 0,54–0,86); $p = 0,002$) (см. рис. 3). Аналогичные результаты получены в отношении показателей функции почек, включая двукратное повышение уровня креатинина в сыворотке (ОР 0,60 (95% ДИ 0,48–0,76); $p < 0,001$), и в отношении трехкомпонентной конечной точки, включавшей диализ, трансплантацию почки и смерть от почечной недостаточности (ОР 0,72 (95% ДИ 0,54–0,97)) (см. рис. 3). Пациенты группы канаглифлозина также имели более низкий риск достижения комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокар-

да, нефатальный инсульт (ОР 0,80 (95% ДИ 0,67–0,95); $p = 0,01$), а также более низкую частоту госпитализаций по поводу СН (ОР 0,61 (95% ДИ 0,47–0,80); $p < 0,001$). Риск сердечно-сосудистой смерти уменьшился на 22% (на границе достоверности ОР 0,78 (95% ДИ 0,61–1,00); $p = 0,05$) (см. рис. 3). Относительный риск смерти от любой причины составил 0,83 (95% ДИ 0,68–1,02) (см. рис. 3).

Влияние канаглифлозина на достижение первичной четырехкомпонентной и вторичной трехкомпонентной комбинированной почечно-специфической конечных точек представлено на рис. 4 [22].

В группе канаглифлозина среднее геометрическое соотношения «альбумин/креатинин» в моче в течение периода наблюдения было ниже на 31% (95% ДИ 26–35) (рис. 5) [22].

Среднее снижение СКФ было меньше в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо ($-3,19 \pm 0,15$ против $-4,71 \pm 0,15$ мл/мин/1,73 м² в год), различие между группами составило 1,52 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 1,11–1,93) (см. рис. 5). Однако в течение первых трех недель более выраженное снижение рСКФ отмечалось в группе канаглифлозина – на $3,72 \pm 0,25$ против $0,55 \pm 0,25$ мл/мин/1,73 м², различие между группами составило 3,17 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ $-3,87$ – $-2,47$). В дальнейшем в группе канаглифлозина наблюдалось более медленное снижение рСКФ – $-1,85 \pm 0,13$ против $-4,59 \pm 0,14$ мл/мин/1,73 м² в год, разница между группами – 2,74 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 2,37–3,11).

Различий в частоте ампутаций, переломов, гиперкалиемии, острого повреждения почек и злокачественных новообразований не зафиксировано [22].

Кардио- и нефропротективный эффект препарата Инвокана® подтвердили результаты недавно опубликованного метаанализа рандомизированных клинических исследований сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2, включая канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин.

Эффект в виде статистически значимого снижения частоты CCC [9, 23, 24] наблюдали только у пациентов с АССЗ (-14%). В отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний уменьшение частоты CCC не отмечено (0%; $p = 0,0501$) [23]. У большинства принявших участие в исследованиях EMPA-REG [25], CANVAS [21], DECLARE [26], CREDENCE [22] удалось сохранить функцию почек – рСКФ удерживалась на уровне ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Необходимо отметить, что у 7754 (20%) участников исходная рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м².

Пациенты со сниженной функцией почек достигли пропорционально большего снижения риска CCC, чем пациенты с сохраненной функцией почек, – на 23 и 9% соответственно (рис. 6) [8].

У получавших ингибиторы НГЛТ-2 количество госпитализаций по поводу СН было на 31–32% меньше, чем у применявших плацебо [23, 24], независимо от того, включали ли метаанализы три (исследования EMPA-REG, CANVAS, DECLARE) или четыре параметра (исследование CREDENCE) в первичную комбинированную конечную точку.

На рисунке 7 показано различие влияния трех ингибиторов НГЛТ-2 на риск CCC в возрастных стратах: моложе 65 лет и 65 лет и старше [27]. Количество пациентов



Критерий	Количество пациентов/всего		Количество событий на 1000 пациенто-лет		ОР (90%)	p для взаимодействия
	канаглифлозин	плацебо	канаглифлозин	плацебо		
Первичная комбинированная точка: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина, смерть от почечной недостаточности и сердечно-сосудистого события						
рСКФ на скрининге, мл/мин/1,73 м ²						0,11
30 и до < 45	119/657	153/656	72,2	95,4		0,75 (0,59–0,95)
45 и до < 60	56/640	102/639	33,4	63,1		0,52 (0,38–0,72)
60 и до < 90	70/905	85/904	29,9	36,5		0,82 (0,60–1,12)
Соотношение «альбумин/креатинин» в моче, мг/г						
≤ 1000	69/1185	88/1163	22,0	28,8		0,76 (0,55–1,04)
> 1000	176/1017	252/1036	69,6	100,8		0,67 (0,55–0,81)
Комбинированная почечно-специфическая точка: терминальная стадия ХБП, двукратное повышение уровня креатинина, смерть от почечной недостаточности						
рСКФ на скрининге, мл/мин/1,73 м ²						0,18
30 и до < 45	85/657	115/656	51,6	71,7		0,71 (0,53–0,94)
45 и до < 60	33/640	66/639	19,7	40,8		0,47 (0,31–0,72)
60 и до < 90	35/905	43/904	14,9	18,5		0,81 (0,52–1,26)
Соотношение «альбумин/креатинин» в моче, мг/г						
≤ 1000	29/1185	31/1163	9,2	10,2		0,90 (0,54–1,50)
> 1000	124/1017	193/1036	49,1	77,2		0,61 (0,49–0,76)

Рис. 4. Влияние канаглифлозина и плацебо на исходы в зависимости от рСКФ и соотношения «альбумин/креатинин» на момент скрининга

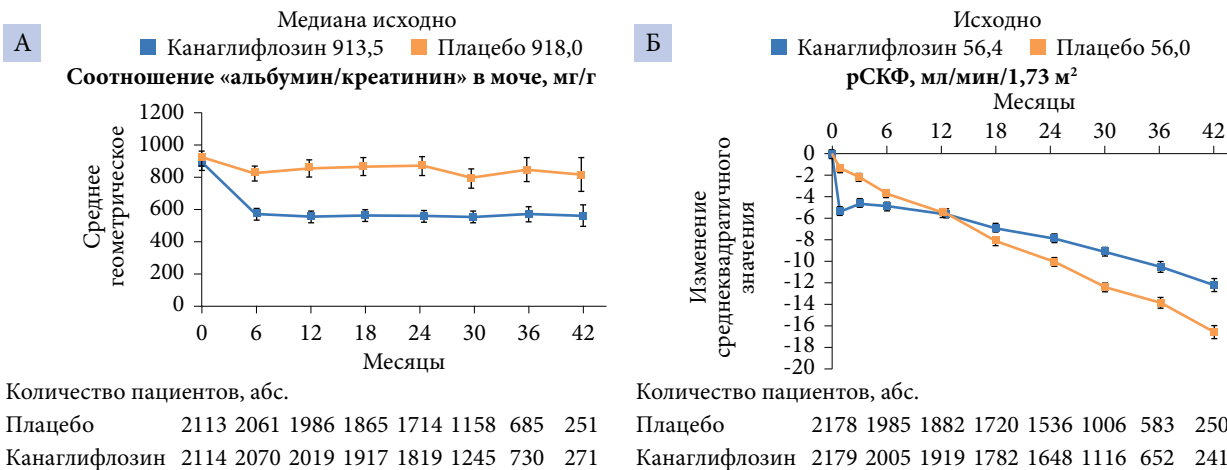


Рис. 5. Влияние канаглифлозина и плацебо на соотношение «альбумин/креатинин» (А) и рСКФ (Б)

с диабетом в возрасте 65 лет и старше составляло от 44,5–46,0% (в исследованиях EMPA-REG и DECLARE) до 60% (в исследовании CANVAS). У больных моложе 65 лет отношение рисков ССС достигло 0,95, 65 лет и старше – 0,83. Влияние на частоту ССС было значимым только у пациентов старшей возрастной группы.

Объединенные результаты четырех исследований: EMPA-REG, CANVAS, DECLARE и CREDESCENCE – продемонстрировали снижение риска достижения комбинированной конечной точки, включавшей диализ, трансплантацию и смерть вследствие болезни почек, на 33%,

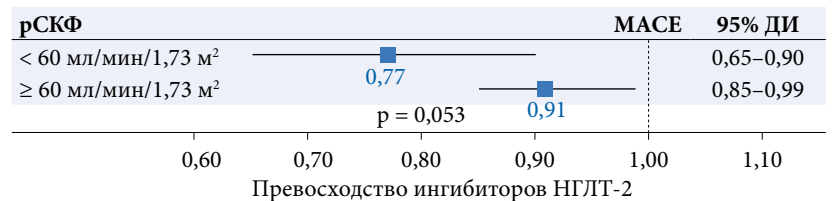


Рис. 6. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина на сердечно-сосудистые события в зависимости от рСКФ на основании метаанализа результатов исследований EMPA-REG, CANVAS, DECLARE и CREDESCENCE

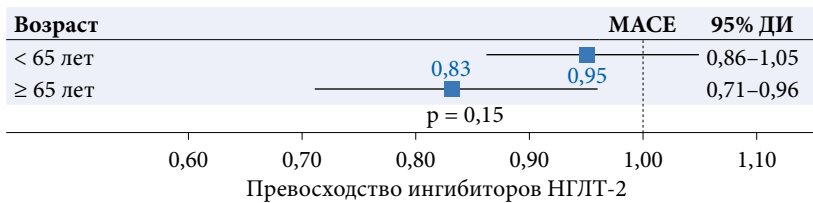


Рис. 7. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 эмпаглифлозина, канаглифлозина и дапаглифлозина на риск сердечно-сосудистых исходов в зависимости от возраста пациентов на основании метаанализа результатов исследований EMPA-REG, CANVAS, DECLARE и CREDESCENCE

терминальной стадии ХБП на 35% и острой почечной недостаточности на 25%. Указанные эффекты носили устойчивый характер во всех исследованиях и в группах с разной рСКФ, включая группу с исходной рСКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² [28].

В настоящее время ингибиторы НГЛТ-2, по крайней мере канаглифлозин, эмпаглифлозин и дапаглифлозин, являются антигипергликемическими средствами, которые обладают наиболее впечатляющими нефропротективными свойствами, оказывают положительный комбинированный эффект на альбуминурию, повышают рСКФ, снижают риск прогрессирования заболевания почек до терминальной стадии при применении в комплексной терапии с блокаторами РААС.

Ингибиторы НГЛТ-2 могут быть эффективны как для ранней [28], так и для поздней [29] профилактики ДБП. В сентябре 2019 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств одобрило канаглифлозин для снижения риска развития терминальной стадии ХБП, повышения уровня креатинина

в сыворотке крови в два раза, уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей диабетической нефропатией с альбуминурией более 300 мг/г [11].

В России препарат Инвокана® зарегистрирован по показанию сахарный диабет 2 типа у взрослых в виде моно- и комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин, в том числе у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска ССС (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта).

Заключение

Канаглифлозин (препарат Инвокана®) – один из наиболее хорошо изученных представителей ингибиторов НГЛТ-2. Данный класс препаратов особенно востребован у пациентов с кардиоренальными рисками, уже развившимися сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями, характерными для естественного течения СД 2 типа.

Помимо антигипергликемического действия канаглифлозин обладает дополнительными эффектами, такими как снижение массы тела (в среднем на 2–3 кг) и артериального давления (на 2–7 мм рт. ст.).

Вследствие инсулиннезависимого механизма действия препарат Инвокана® не вызывает развитие эпизодов гипогликемии, что особенно важно для пациентов старшей возрастной группы с тяжелой коморбидностью.

К преимуществам препарата также следует отнести хорошую сочетаемость с сахароснижающими препаратами других фармакологических групп, включая инсулин. ☼

Литература

1. Диабет можно победить. В России разрабатывается новая федеральная программа борьбы с распространенным заболеванием // <https://rg.ru/2021/04/14/v-rossii-razrabatyvaetsia-novaia-federalnaia-programma-borby-s-diabetom.html>.
2. Курникова И.А. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 2. С. 118–127.
3. Gregg E.W., Hora I., Benoit S.R. Resurgence in diabetes-related complications // JAMA. 2019. Vol. 321. № 19. P. 1867–1868.
4. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs // <https://www.who.int/gho/publications/world-health-statistics/2019/en/>. Accessed 23 Nov 2020.
5. Wright A.K., Suarez-Ortegon M.F., Read S.H. et al. Risk factor control and cardiovascular event risk in people with type 2 diabetes in primary and secondary prevention settings // Circulation. 2020. Vol. 142. № 20. P. 1925–1936.
6. Giugliano D., Meier J.J., Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: from cardiovascular outcome trials, with hope // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. № 5. P. 1081–1087.
7. Sacre J.W., Magliano D.J., Shaw J.E. Incidence of hospitalization for heart failure relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes: a meta-analysis of cardiovascular outcomes trials // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 5. P. 2614–2623.
8. Giugliano D., Longo M., Scappaticcio L. et al. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2021. Vol. 20. № 1. P. 17.
9. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2019.
10. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41. № 2. P. 255–323.
11. Riddle M.C. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 American Diabetes Association // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. Suppl. 1. P. S1–S232.
12. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315–2381.

Инвокана® канаглифлозин

Прими правильное решение



Эффективнее других ИНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹

Показана для снижения риска
серьёзных сердечно-сосудистых осложнений²

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). Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз (ДКА); почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; 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 «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки, предпочтительно до первого приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. У пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин доза канаглифлозина может быть увеличена до 300 мг 1 раз/сут. В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее, но не следует принимать двойную дозу в течение одного дня. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или полилакирия; инфекция мочевых путей (пиелонефрит и уросепсис отмечались в пострегистрационном периоде); вульвовагинальный кандидоз; баланс, баланопостит; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (сн полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Почечная недостаточность: эффективность канаглифлозина зависит от функции почек. 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. Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами: применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам редко приводило к развитию гипогликемии. 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 Фурье): сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекция, 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. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в случае применения канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или препаратами, усиливающими его секрецию, о повышенном риске развития НР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии НР. 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.
ИНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 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

RU-TNV-00001

MERCK

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

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

Реклама



13. Kramer C.K., Zinman B. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and the treatment of type 2 diabetes // Annu. Rev. Med. 2019. Vol. 70. P. 323–334.
14. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes – 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. S105–S118.
15. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes – 2020 // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S152–S162.
16. Krass I., Schieback P., Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review // Diabet. Med. 2015. Vol. 32. № 6. P. 725–737.
17. Gordon J., McEwan P., Idris I. et al. Treatment choice, medication adherence and glycemic efficacy in people with type 2 diabetes: a UK clinical practice database study // BMJ Open Diabetes Res. Care. 2018. Vol. 6. № 1. P. e000512.
18. Edelman S.V., Polonsky W.H. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1425–1432.
19. Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., Esposito K. Comment on Edelman and Polonsky. Type 2 Diabetes in the Real World: The elusive nature of glycemic control. Diabetes Care 2017;40:1425–1432 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 2. P. e17.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Инвокана®, ГРПС, рег. номер: ЛП-002977 от 29.04.2020.
21. 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.
22. 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.
23. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10166. P. 31–39.
24. Giugliano D., Bellastella G., Longo M. et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: a meta-analysis with meta-regression // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22. № 8. P. 1397–1405.
25. 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.
26. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
27. Giugliano D., Longo M., Maiorino M.I. et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 162. ID 108114.
28. Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L. et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. Vol. 7. № 11. P. 845–854.
29. Heerspink H.J.L., Stefansson 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.

The Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Prevention and Treatment of Cardiovascular and Renal Complications of Type 2 Diabetes Mellitus

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

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

A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

Since the second half of the XX century, the increase in the incidence of diabetes mellitus has become comparable to a non-infectious pandemic. As a result, attention to this direction of endocrinology has significantly increased. For more than a century, new pathogenetic mechanisms have been discovered, the classification of diabetes mellitus has been carried out, and new methods of its diagnosis and treatment have appeared.

The wide range of hypoglycemic drugs that exists today allows us to implement the basic medical principle ‘treat not the disease, but the patient’, id est to take into account the risks of both each patient and hypoglycemic drugs. Given the unsatisfied clinical need to prevent or at least contain the progression of complications of type 2 diabetes, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors may be of particular interest.

The article considers the general characteristics of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Their place in modern treatment algorithms that emphasize a stratified approach to the choice of pharmacotherapy in patients with cardiovascular and renal risk, polymorbidity. The article presents the results of the CREDENCE study on this group drugs ability to improve the prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant diseases of the cardiovascular system and kidneys, as well as the outcomes of the natural course of the disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter 2, study CREDENCE, Invokana