



Путь пациента с сахарным диабетом 2 типа от факторов риска до кардиоренальной катастрофы

Актуальность проблемы сахарного диабета (СД) 2 типа обусловлена неуклонным ростом заболеваемости, высоким уровнем коморбидности больных и низкой настороженностью специалистов в отношении своевременной профилактики ранних нарушений углеводного обмена. Рациональным алгоритмам ведения пациентов с предиабетом и СД 2 типа с целью профилактики развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений был посвящен симпозиум «Путь пациента с сахарным диабетом 2 типа от факторов риска до кардиоренальной катастрофы». Симпозиум состоялся при поддержке компании Merck в рамках X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 23 мая 2023 г.).



Профессор, д.м.н.
Т.Ю. Демидова

По словам д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяны Юльевны ДЕМИДОВОЙ, прогрессирующее распространение среди населения нарушений углеводного обмена, повышающих вероятность развития сахарного диабета (СД) 2 типа и ассоциированных с ним осложнений, вызывает серьезную обеспокоенность эндокринологов. Так, согласно данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. в мире насчитывалось 541 млн (10,6%) человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и 319 млн (6,2%) с нару-

В поисках утраченного времени: когда и кому начинать терапию у пациентов с предиабетом

шением гликемии натощак (НГН), к 2045 г. их количество возрастет до 730 и 449 млн соответственно. Результаты национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION позволяют сделать вывод, что в России предиабет имеет место у 20,7 млн населения (19,3%)¹. Практически у половины участников исследования диабет уже развился, но не был диагностирован. Экстренная коррекция сахароснижающей терапии требовалась многим обследованным.

Как известно, значимую роль в развитии нарушений углеводного обмена играют неправильное питание, ожирение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность, алкоголизм, малоподвижный образ жизни, которые в большинстве своем относятся к модифицируемым факторам риска.

Все пациенты с предиабетом относятся к группе высокого риска развития СД 2 типа и его осложнений. Доказано, что в течение трех лет после постановки диагноза «предиабет» СД манифестирует в 5,8–18,3% случаев, через

30 лет – в 95,9%². Особую тревогу вызывает тесная связь предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На этом этапе закладывается основа будущих жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений. Гликемия, особенно постпрандиальная, на уровне сосудистого эндотелия уменьшает биодоступность оксида азота (NO) и простагландина E2, увеличивает синтез вазоконстрикторных про-останоидов и эндотелина, способствует развитию функциональной и структурной дисфункции микрососудистого русла, ассоциированной с сердечно-сосудистым риском.

Предиабет является потенциально обратимым состоянием. Вмешательства на этом этапе могут способствовать профилактике СД 2 типа и ССЗ. Именно поэтому в последние годы в профессиональных кругах обсуждается вопрос своевременности диагностики ранних нарушений углеводного обмена и их критериев.

Традиционно важную роль в ранней трансформации предиабета в СД 2 типа играют НТГ и НГН. Риск развития СД 2 типа также

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–112.

² Echouffo-Tcheugui J.B., Perreault L., Ji L., Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: a review. JAMA. 2023; 329 (14): 1206–1216.



Сателлитный симпозиум компании Merck

коррелирует с гипергликемией. Согласно метаанализу результатов 16 рандомизированных клинических исследований, у лиц с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) от 6,0 до 6,5% диабет развивался в 20 раз чаще, чем у лиц с уровнем HbA1c менее 5,0%³.

Анализ шести популяционных выборок США (n = 40 117) показал, что у лиц среднего возраста с предиабетом более высокий пожизненный риск развития сердечной недостаточности (СН) и сокращения продолжительности жизни на 0,9–1,6 года, чем у лиц с нормогликемией (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,0–4,1%)⁴. Согласно метаанализу данных 53 проспективных когортных исследований с участием 1 611 339 пациентов и сроком наблюдения 9,5 года, предиабет по сравнению с нормогликемией был ассоциирован с повышением риска развития ишемической болезни сердца⁵.

Кроме того, НТТ и НГН негативно влияют на когнитивные функции. Метаанализ 12 клинических исследований с участием 6865 пациентов продемонстрировал существенное возрастание риска развития когнитивных нарушений у лиц с предиабетом⁶.

Поскольку предиабет считается обратимым процессом, встают вопросы – кому и когда проводить скрининг и диагностику ранних нарушений углеводного обмена, кто должен оказывать помощь таким больным?

Профессор Т.Ю. Демидова напомнила коллегам о приказе Минздрава России, регламентирующем роль терапевта в диспансерном наблюдении пациентов с предиа-

бетом. Помощь эндокринолога – помощь экспертного уровня. К эндокринологу следует обращаться при неэффективности назначенной терапии.

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования по оценке лечения предиабета врачами первичной медицинской помощи, проведенного в США. Было изучено 16 713 электронных карт пациентов с избыточным весом или ожирением, уровнем HbA1c $\geq 5,7$ и $< 6,5\%$. У 57% больных диагностирован предиабет и присвоен соответствующий код. Однако только 20,4% получили какое-либо лечение. Так, 5,8% был назначен метформин, 9,3% – диетотерапия, 2,0% – метформин и диета. Через год лишь 2,7% продолжали соблюдать специальную диету, 5,7% – принимать метформин. У 11,8% пациентов развился СД 2 типа.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, предпосылками к проведению скрининга и диагностики предиабета и СД 2 типа являются индекс массы тела более 25 кг/м² и наличие еще хотя бы одного фактора риска, в частности возраст старше 45 лет. Риск развития предиабета или СД 2 типа также можно определить с помощью опросника Финской диабетической ассоциации (FINDRISC). Результаты должны быть подтверждены лабораторно – с помощью определения уровня глюкозы плазмы натощак или HbA1c либо проведения перорального глюкозотолерантного теста. В международных и национальных рекомендациях указано, что мониторинг развития СД 2 типа у пациентов с предиабетом следу-

ет проводить не реже одного раза в год.

Лицам с предиабетом первично назначаются мероприятия по изменению образа жизни, включающие диету, физические нагрузки как минимум 150 минут в неделю, снижение веса на 5–7%. При неэффективности мероприятий по изменению образа жизни обобщенно применение медикаментозной терапии.

Метформин занимает лидирующую позицию среди препаратов, рекомендованных к применению у лиц с предиабетом для профилактики развития СД 2 типа.

Предпочтение отдается метформину пролонгированного высвобождения (Глюкофаж® Лонг), который на фоне высокой эффективности обеспечивает лучшую переносимость.

Терапию препаратом Глюкофаж® Лонг следует начинать с одной таблетки один раз в день (500/750 мг/сут) во время ужина с последующим переходом на прием двух таблеток один раз в день (суточная доза 1000–1500 мг).

Эффективность лечения оценивается при контрольном обследовании каждые шесть месяцев.

Метформин обладает кардиопротективными свойствами. Он подавляет экспрессию и активность белка, связывающего регуляторный элемент стерола, предотвращает пролиферацию и миграцию аномальных гладкомышечных клеток сосудов, способствует снижению липотоксичности, глюкозотоксичности и инсулинорезистентности⁷. «Доказанные кардиопротективные эффекты метформина оставляют надежду

³ Zhang X., Gregg E.W., Williamson D.F., et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1665–1673.

⁴ Sinha A., Ning H., Ahmad F.S., et al. Association of fasting glucose with lifetime risk of incident heart failure: the Lifetime Risk Pooling Project. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 66.

⁵ Huang Y., Cai X., Mai W., et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355: i5953.

⁶ Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2018; 53 (11): 1149–1160.

⁷ Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol.* 2020; 34: 101517.



на то, что не только профилактика сахарного диабета будет осуществляться в рамках ведения пациентов с предиабетом, но и сердечно-сосудистых заболеваний», – уточнила эксперт.

Безусловно, успех лечения зависит от комплаентности пациентов. В Испании проведено исследование по оценке приверженности терапии лиц с впервые выявленным СД 2 типа, получавших оригинальный метформин и дженерик⁸. Установлено, что контроль гликемии был значимо лучше в группе оригинального метформина по сравнению с группой дженерика (уровень HbA1c -0,5 против -0,3%). Риск прекращения терапии у получавших оригинальный метформин снизился на 17% (относительный риск 0,83; $p = 0,01$).

В настоящее время проводятся исследования по оценке кардиопротективных эффектов препарата Глюкофаж® Лонг у больных предиабетом.

Так, в исследование VA-IMPACT по оценке эффективности препарата Глюкофаж® Лонг в дозе до 2000 мг/сут по сравнению с плацебо включены 7868 лиц с предиабетом и атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) из 11 исследовательских центров США. В качестве критериев включения в исследование выбраны коронарный или цереброваскулярный атеросклероз, заболевания периферических артерий, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 45 мл/мин/1,73 м², уровень HbA1c $\geq 5,7$ и $< 6,5\%$ или глю-

козы плазмы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л либо постприандиальной глюкозы от 7,8 до 11,0 ммоль/л. Основным исходом – время до смерти в днях, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или симптоматической коронарной реваскуляризации. Вторичные результаты – время до наступления индивидуальных исходов ССЗ, время до исхода онкологического заболевания, время до исхода СД. Исследование будет завершено в 2029 г.

В настоящее время проводятся также исследования SMARTTEST и MACES по оценке влияния метформина на сердечно-сосудистые риски у больных СД 2 типа.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртумян

Как отметил заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются основной причиной смерти

Возможности управления сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от истоков до наших дней

больных СД 2 типа не только нетрудоспособного, но и трудоспособного возраста. Установлено, что острые инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые нарушения являются причиной летального исхода у 28–37% пациентов с СД 2 типа в возрасте от 30 до 59 лет.

Сделав краткий экскурс в историю эволюции сахароснижающих препаратов, эксперт отметил, что XX в. был ознаменован открытием инсулина и созданием эффективных сахароснижающих препаратов, разработка которых в XXI в. продолжилась. С 2006 г. началось активное инвестирование в разработку автоматических инсулиновых помп, в 2013 г. предложена генная терапия для лечения СД 1 типа у собак. Важным событием 2015 г. стало изменение парадигмы лечения СД 2 типа – переход от контроля глюкозы к контролю макро- и микрососудистых осложнений.

Согласно современной стратегии, обозначенной в рекомендациях по сахароснижающей терапии Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), акцент следует делать на многофакторное воздействие, безопасность и персонализированный выбор препарата, при этом исходить из оценки сердечно-сосудистого риска.

Эксперты РАЭ указывают, что у пациентов с высоким риском развития АССЗ или уже имеющимися АССЗ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП) вид сахароснижающей терапии может влиять на индивидуальный прогноз, а включение в схему лечения агонистов рецепторов глюкагоноподобного

⁸ Sicras-Mainar A., Sicras-Navarro A. Treatment persistence with brand-name vs. generic metformin in monotherapy for type 2 diabetes: real-life retrospective study using the propensity matching score. *Semergen*. 2021; 47 (5): 321–331.



Сателлитный симпозиум компании Merck

пептида 1 (арГПП-1) или ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2) с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом⁹.

В связи с этим особый интерес могут представлять результаты многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований CANVAS и EMPA-REG OUTCOME, в которых было подтверждено снижение риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) на 14% при использовании иНГЛТ-2 канаглифлозина (препарата Инвокана®) и эмпаглифлозина.

Влияние канаглифлозина (Инвокана®) на риск достижения MACE оценивалось у 10 142 пациентов с СД 2 типа и ССЗ в анамнезе (66%) или двумя и более факторами риска развития ССЗ (34%). Длительность наблюдения составила 6,5 года. Установлено, что только препарат Инвокана® снижал риск MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 14% в популяции как с установленными ССЗ, так и с факторами риска их развития. Кроме того, применение препарата Инвокана® способствовало уменьшению частоты госпитализаций по поводу СН на 33%, риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН на 22%¹⁰.

Кардио- и нефропротективный эффекты препарата Инвокана® подтверждены данными рандомизированного клинического исследования CREDENCE¹¹. Показано, что в группе канаглифлозина (Инвокана®) частота наступления первичной конечной точки (до-

стижение терминальной стадии болезни почек (ТСБП), удвоение уровня креатинина в крови, смерть от почечной недостаточности или сердечно-сосудистой патологии) была ниже на 30%. Так, риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови сократился на 40%, достижения ТСБП – на 32%, наступления смерти в результате сердечно-сосудистой патологии – на 22%.

Сахарный диабет 2 типа признан одним из основных факторов риска инсульта. Установлено, что у больных СД 2 типа риск развития ишемического инсульта в 2,3 раза, а риск смерти от инсульта в 2,9 раза выше, чем у лиц без диабета. Риск увеличивается на 3% каждый год и утраивается при длительности диабета десять лет и более. Повышение уровня HbA1c на 1% увеличивает вероятность первого ишемического инсульта на 24%.

У пациентов с СД 2 типа через три – шесть месяцев после инсульта отмечается более выраженное нарушение когнитивных функций. После перенесенного инсульта 31% нуждаются в помощи по уходу за собой, 20% не способны самостоятельно ходить, только 8% могут вернуться к прежней работе.

«В России иНГЛТ-2 зарегистрированы по показанию сахарный диабет 2 типа у взрослых в виде моно- и комбинированной терапии, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения сердечно-сосудистого риска. В отличие от других иНГЛТ-2 препарат Инвокана® (канаглифлозин) можно применять у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения риска нефатального инсульта», – подчерк-

нул эксперт. К его показаниям также относится снижение риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и ренальных рисков.

Установлено, что канаглифлозин по сравнению с плацебо достоверно ($p < 0,001$) снижал риск сердечно-сосудистых событий на 29%, первого сердечно-сосудистого события – на 26%. Какое это имеет клиническое значение? Прием канаглифлозина не просто снижает вероятность указанных событий, он позволяет снижать вероятность последующего эпизода, если событие произошло.

Следует отметить, что в мозге в основном представлены НГЛТ-1, роль НГЛТ-2 незначительна. НГЛТ-1 участвуют в транспорте глюкозы, натрия, кальция, высвобождении нейротрансмиттеров и ишемическом повреждении нейронов. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает нейропротективный и антиишемический эффекты. Инвокана® является ингибитором как НГЛТ-1, так и НГЛТ-2. Подобенный механизм действия позволяет снижать риск инсульта на 22%. Необходимо добавить, что препарат Инвокана® также способен снижать артериальное давление, массу тела, альбуминурию.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян сделал следующие выводы:

- 1) среди иНГЛТ-2 только Инвокана® снижает риск достижения MACE, включая риск нефатального инсульта, в смешанной популяции пациентов с СД 2 типа, как с ССЗ, так и с факторами риска их развития;
- 2) препарат оказывает потенциальный нейропротективный эффект через блокаду НГЛТ-1 в головном мозге;

⁹ Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2019.

¹⁰ Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (7): 644–657.

¹¹ Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N. Engl. J. Med. 2019; 380 (24): 2295–2306.



3) Инвокана® за счет дополнительной блокады НГЛТ-1 обеспечивает максимальную глюкозурию, снижает

постпрандиальную гипергликемию, обладает прямым кардио- и нефропротективным воздействием, обеспечи-

вает максимальный в классе иНГЛТ-2 контроль гликемии, массы тела и артериального давления.



Профессор, д.м.н.
Н.А. Петунина

По словам члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ, хроническая болезнь почек является наднозологическим понятием, которое объединяет комплекс нарушений. Сахарный диабет признан главным этиологическим фактором нарушения почечной функции.

Согласно данным российского регистра СД, диабетическая нефропатия, на долю которой приходится 18,4% случаев, занимает второе место среди осложнений диабета, однако фактическая ее встречаемость в данной популяции как минимум в два раза выше и составляет 39,3%¹².

Одной из основных причин поздней диагностики является отсутствие приоритизации ХБП

Основные неблагоприятные почечные события у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – не допустить тревожный звонок

как заболевания. Это может быть обусловлено и тем, что большинство больных ХБП умирают от ССЗ и могут быть не учтены в структуре смертности от ХБП, а также отсутствием специфических симптомов ХБП на ранних стадиях, осведомленности о болезни, трудностью оценки одного из ключевых диагностических маркеров – альбуминурии.

Болезнь почек при диабете ассоциирована с четырехкратным повышением риска смерти от всех причин и шестикратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти. Установлено, что СД сокращает жизнь пациента примерно на десять лет, тогда как СД в сочетании с болезнью почек – на 16 лет.

Известны два основных диагностических маркера болезни почек – расчетная скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия. По мере нарастания альбуминурии и снижения рСКФ увеличивается риск развития терминальной стадии ХБП и сердечно-сосудистой смерти¹³. Механизмы развития патологических изменений в сердце и головном мозге едины. Существует также связь между ХБП и инсультом. С одной стороны, снижение рСКФ или альбуминурия являются факторами риска развития инсульта, с другой – инсульт и другие повреждения мозга могут вызывать почечную дисфункцию.

В рекомендациях инициативной группы Заболевание почек: улучшение глобальных результатов (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) 2022 г. по лечению сахарного диабета у пациентов с ХБП в качестве препаратов первой линии указаны метформин и иНГЛТ-2. Если терапевтическая опция первой линии недостаточна для достижения цели, используют аРПП-1.

При гастроинтестинальных нежелательных явлениях пациенты с ХБП могут применять метформин модифицированного высвобождения из-за его лучшей переносимости. Начальная доза – 500 мг, далее она титруется каждые 10–15 дней до максимальной – 2000 мг.

Профессор Н.А. Петунина кратко проанализировала эволюцию применения метформина у больных диабетом с почечной дисфункцией. Если в рекомендациях РАЭ 2007 г. метформин не был показан при ХБП, то в рекомендациях 2011 г. ограничением к назначению метформина указывается рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², в 2015 г. – рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², в 2021 г. – рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² с ограничением дозы до 1000 мг. В исследовании TREAT у пациентов с СД 2 типа и ХБП было продемонстрировано преимущество применения метформина в снижении показателей общей смертности, смертности от ССЗ и комбинированных сердечно-сосудистых событий по сравнению с его неприменением¹⁴.

¹² Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. Клиническая нефрология. 2010; 3: 45–50.

¹³ Wu B., Bell K., Stanford A., et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007–2012. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2016; 4 (1): e000154.

¹⁴ Charytan D.M., Solomon S.D., Ivanovich P., et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes. Metab. 2019; 21 (5): 1199–1208.



Сателлитный симпозиум компании Merck

Далее эксперт акцентировала внимание участников симпозиума на месте иНГЛТ-2 в терапии больных СД 2 типа и ХБП, отметив, что в проекте рекомендаций РАЭ 2023 г. они занимают первую строчку среди препаратов для данной популяции с целью снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, а также для контроля гликемии (уровень убедительности рекомендаций А, достоверность доказательств 1). При выраженной альбуминурии (> 30 мг/ммоль) препаратами первой линии являются канаглифлозин и дапаглифлозин.

Профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что в показаниях обновленной инструкции по медицинскому применению препарата канаглифлозин (Инвокана®) отсутствует необходимость наличия выраженной альбуминурии при диабетической нефропатии (> 300 мг/сут), что расширяет возможности его использования¹⁵.

Канаглифлозин назначается в виде моно- и комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами для снижения сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и ренальных (достижения терминальной стадии ХБП, двукратного повышения концентрации креатинина, наступления смерти вследствие ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности) рисков при СД 2 типа.

Как уже отмечалось, канаглифлозин может ингибировать НГЛТ-2 и НГЛТ-1. За счет ингибирования кишечного НГЛТ-1 замедляется всасывание глюкозы и улучшается контроль постпрандиальной гликемии. Канаглифлозин может улучшать энергетический баланс, подав-

лять оксидативный стресс, воспаление и апоптоз кардиомиоцитов за счет дополнительного блокирования НГЛТ-1 сердца. Канаглифлозин способен ингибировать НГЛТ-1 в головном мозге, что приводит к снижению воспаления, ишемии, оксидативного стресса. Установлено, что ингибирование канаглифлозином почечного НГЛТ-1 способствует дополнительной экскреции глюкозы с мочой.

Возможно, ингибирование почечного НГЛТ-1 станет дополнительным ресурсом в профилактике прогрессирования нефропатии при СД 2 типа.

Известно, что усиленная экспрессия НГЛТ-2 вызывает развитие гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии. Повышение реабсорбции натрия через НГЛТ-2 приводит к снижению его содержания в дистальном почечном канальце. В результате происходит подавление тубулогломерулярной обратной связи (ТГОС) в нефроне, что обуславливает расширение афферентной артериолы. Увеличение диаметра афферентной артериолы способствует гиперфльтрации и гломерулярной гипертензии. Ингибирование НГЛТ-2 позволяет нормализовать ТГОС в нефроне, снизить гиперфльтрацию и гломерулярную гипертензию.

Кроме того, в клетках почечных канальцев в области плотного пятна (*macula densa*) расположены НГЛТ-1 и NO-синтаза. Внутриканальцевая гипергликемия и повышение уровня глюкозы в области *macula densa* могут спровоцировать экспрессию НГЛТ-1, приводящую к увеличению активности NO-синтазы и образования NO в *macula densa*. Результатом этого станет подавление ТГОС и вазоконстрикции, повышение клубочковой гиперфльтрации.

Таким образом, одновременное ингибирование НГЛТ-1 и НГЛТ-2 может способствовать не только лучшему контролю гликемии, но и ранней нефропротекции при СД 2 типа.

В исследовании CANVAS была продемонстрирована возможность восстановления функции почек у пациентов с сохранной почечной функцией на фоне терапии канаглифлозином¹⁰. Так, канаглифлозин снижал риск прогрессирования альбуминурии на 27% и повышал вероятность регрессии альбуминурии на 70%.

Продемонстрированные в исследовании CANVAS нефропротективные свойства канаглифлозина получили подтверждение в исследовании CREDENCE¹¹. Так, канаглифлозин уменьшал вероятность достижения первичной конечной точки, включающей ТСБП, удвоение уровня креатинина в крови, смерть от почечной недостаточности или сердечно-сосудистой патологии на 30%. В группе канаглифлозина риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови сократился на 40%, достижения ТСБП – на 32%, наступления смерти от сердечно-сосудистых причин – на 22%. Снижение риска достижения первичной конечной точки было сопоставимо при ХБП С2 и С3а-в.

С учетом данных исследования CREDENCE об изменении рСКФ для канаглифлозина была спроектирована гипотетическая модель, продемонстрировавшая, что такое лечение позволяет отсрочить прогрессирование заболевания у типичного участника исследования CREDENCE до начала диализа (рСКФ 10 мл/мин/1,73 м²) на 13 лет. При среднем возрасте участников 63 года отсрочка диализа сокращала траты на лечение одного пациента на 170 тыс. долл. США.

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Инвокана (версия действительна с 17.08.2022 (CCOS 17.0)).



Канаглифлозин под торговым названием Инвокана® выпускается в двух дозах – 100 и 300 мг. Инвокана® в дозе 100 мг назначается на этапе инициации сахароснижающей терапии пациентам с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², а также пациентам с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² как продолжение ранее начатой терапии до стадии диализа или пересадки

почки. Препарат Инвокана® в дозе 300 мг показан пациентам с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² при недостаточном контроле гликемии на фоне приема препарата Инвокана® в дозе 100 мг или другого иНГЛТ-2, при необходимости большего снижения массы тела, а также дополнительного эффекта в отношении постпрандиальной гликемии.

В заключение профессор Н.А. Петунина отметила, что канаглифлозин значимо и безопасно замедляет прогрессирование ХБП и является первым иНГЛТ-2 в мире и в нашей стране с зарегистрированным почечным показанием у пациентов с СД 2 типа. Применение канаглифлозина может отсрочить начало диализа у больных СД 2 типа с диабетической нефропатией на 13 лет.



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Галстян

По мнению д.м.н., профессора, заместителя директора Института диабетологии, заведующего отделением диабетической стопы Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Гагика Радиковича ГАЛСТЯНА, фундаментом для предотвращения развития осложнений СД 2 типа являются управление гликемией, контроль массы тела, управление сердечно-сосудистыми факторами риска и кардиоренальная протекция с точки зрения выбора сахароснижающих препаратов. Все компоненты важны и взаимосвязаны. Утверждение, что контроль гликемии имеет значение лишь для профилактики микрососудистых

Клинические рекомендации: за сбалансированный подход к лечению

осложнений, ошибочно. Установлено, что множественные проявления микрососудистой патологии (ретинопатия, нефропатия, периферическая нейропатия) дополнительно увеличивают риск развития ССЗ у больных СД 2 типа. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований по оценке безопасности инновационных препаратов (ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), аргПП-1, иНГЛТ-2) продемонстрировал прямую корреляцию между снижением уровня HbA1c и уменьшением риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОНСС) у пациентов с СД 2 типа¹⁶.

Был проведен целый ряд исследований с интенсивным контролем глюкозы (n = 27 049) и исследований с оценкой сердечно-сосудистой безопасности инновационных препаратов (n = 120 765). При использовании данных этих исследований для построения гипотетической объединенной концепции «интенсивный контроль гликемии + кардиоренопротективная терапия» оказалось, что при снижении уровня HbA1c на 0,9% сле-

дует ожидать снижения риска ОНСС на 33%¹⁷.

Именно поэтому в российских рекомендациях подчеркивается необходимость многофакторного лечения СД 2 типа. У пациентов с высоким риском АССЗ или наличием АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему терапии иНГЛТ-2 или аргПП-1 считается болезнью-модифицирующим подходом.

На каком из этих двух классов препаратов следует остановить свой выбор? Считается, что аргПП-1 благоприятно влияет на исходы, связанные с АССЗ, а иНГЛТ-2 более эффективны в снижении риска госпитализаций по поводу СН и обладают нефропротективными свойствами. Между тем сетевой метаанализ 23 исследований по оценке влияния на кардиоренальные исходы более чем у 181 тыс. пациентов с СД 2 типа подтвердил превосходство иНГЛТ-2 над аргПП-1 в снижении риска развития СН и сопоставимый эффект в снижении риска сердечно-сосудистой и общей смерти. Важно, что на фоне терапии иНГЛТ-2 уменьшался риск инсульта. Так, скорректированное отношение рисков для инсульта/транзиторной ишемической атаки за

¹⁶ Huang C.J., Wang W.T., Sung S.H., et al. Revisiting 'intensive' blood glucose control: a causal directed acyclic graph-guided systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24: 2341–2352.

¹⁷ Giugliano D., Maiorino M.I., Bellastella G., et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (12): e012356.



Сателлитный симпозиум компании Merck

В российских рекомендациях подчеркивается необходимость многофакторного лечения СД 2 типа. У пациентов с высоким риском АССЗ или наличием АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 считается болезнью-модифицирующим подходом. Так, арГПП-1 и иНГЛТ-2 обладают высокой эффективностью в управлении гликемией. Кроме того, они ассоциируются с низким риском гипогликемий. Считается, что арГПП-1 благоприятно влияют на исходы, связанные с АССЗ, а иНГЛТ-2 способствуют снижению риска госпитализаций по поводу СН и обладают нефропротективными свойствами

один год лечения составило 0,59 (ДИ 95% 0,54–0,64).

Безусловно, применение более эффективных подходов повышает вероятность достижения целевых показателей глюкозы¹⁸. Однако, по словам профессора Г.Р. Галстяна, необходимо соблюсти баланс между контролем гликемии и риском развития гипогликемии. Высокой эффективностью с точки зрения управления гликемией обладают арГПП-1 и иНГЛТ-2, промежуточной эффективностью – иДПП-4. Дополнительным преимуществом этих классов препаратов является низкий риск гипогликемии.

Важной задачей считается выбор наиболее эффективного препарата внутри одного класса.

В непрямом метаанализе канаглифлозин в дозе 300 мг продемонстрировал наивысшее снижение уровня HbA1c и массы тела среди других представителей иНГЛТ-2. Это не случайно и связано с временной блокадой НГЛТ-1, что обуславливает уменьшение постпрандиальных пиков гликемии, а также подавление секреции глюкагона.

Профессор Г.Р. Галстян представил алгоритм инициации терапии иНГЛТ-2 у ранее получавших другие сахароснижающие препараты. Если пациент принимал

производные сульфонилмочевины и/или инсулин, рекомендуется оценивать уровень HbA1c. При его значении менее 8% необходимо уменьшить дозу производного сульфонилмочевины или отменить его, скорректировать дозу инсулина, назначить консультацию эндокринолога. При уровне HbA1c более 8% можно добавить иНГЛТ-2 без дополнительной консультации эндокринолога. Данный алгоритм правомочно применять у пациентов с рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м².

В последние годы во многих международных руководствах снижение массы тела считается целевым вмешательством. В алгоритмах ADA и EASD 2022 г. указано, что если раньше снижение массы тела рассматривалось как стратегия улучшения гликемического контроля и снижения риска ассоциированных с массой тела осложнений, то сегодня снижение массы тела на 5–15% – это основная первичная цель для большинства пациентов с СД 2 типа. Уменьшение массы тела может оказывать болезнью-модифицирующее воздействие и даже привести к ремиссии диабета.

Среди сахароснижающих препаратов выделяют препараты с очень высокой эффективностью в отношении снижения массы тела

(семаглутид), высокой (дулаглутид, лираглутид), промежуточной (другие арГПП-1, иНГЛТ-2) и нейтральной (иДПП-4, метформин). В сравнительном исследовании по оценке влияния канаглифлозина в дозе 300 мг и арГПП-1 (лираглутид, эксенатид, дулаглутид и др.) на снижение веса в рутинной практике через девять месяцев от начала лечения отмечено преимущество первого. Канаглифлозин ассоциировался с наибольшей вероятностью (93%) снижения веса на 5% и более длительным его удержанием. «На мой взгляд, баланс заключается в сочетании назначения препаратов, обладающих возможностью управлять весом, с обучением и программы по изменению образа жизни», – уточнил эксперт.

Ингибиторы НГЛТ-2 можно рассматривать в качестве альтернативы арГПП-1. В проспективном исследовании замена арГПП-1 на канаглифлозин у пациентов с ожирением и СД 2 типа приводила к снижению массы тела на 5,5 кг и уровня HbA1c на 1,69%. У сахароснижающего препарата должны быть сбалансированы эффективность и безопасность. Ингибиторы НГЛТ-2 эффективны в снижении массы тела, гипергликемии, риска сердечно-сосудистых и почечных исходов. Из побочных эффектов следует отметить некоторое увеличение риска развития генитальных инфекций, гиповолемии и кетоацидоза. «Однако плюсы в значительной мере перевешивают минусы. К тому же инфекции в большинстве своем носят легкую и среднюю форму тяжести и хорошо поддаются стандартному лечению. Поэтому случаи прекращения приема глифлозинов по этой причине крайне редки», – подчеркнул профессор Г.Р. Галстян в заключение. 🌐

¹⁸ Maloney A., Rosenstock J., Fonseca V., et al. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 105 (5): 1213–1223.