



Нефропротективные эффекты эртуглифлозина по результатам исследования VERTIS CV и его вторичного анализа

В.В. Салухов, д.м.н., Е.А. Ковалевская, к.м.н., Т.А. Ильинская, к.м.н.

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Салухов, vlasaluk@yandex.ru

Для цитирования: Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Ильинская Т.А. Нефропротективные эффекты эртуглифлозина по результатам исследования VERTIS CV и его вторичного анализа // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-42-50

Препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (*sodium glucose transporter, SGLT2*), применяемые при лечении сахарного диабета 2 типа, доказали свою безопасность и эффективность как современные сахароснижающие средства в результате многих рандомизированных клинических исследований (РКИ). Механизмы дополнительных свойств препаратов этой группы активно изучаются, но вместе с тем уже достоверно подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. VERTIS CV – одно из самых продолжительных исследований (длительность составила шесть лет) по изучению кардиоренальной безопасности и эффективности нового препарата группы ингибиторов SGLT2 – эртуглифлозина. Однако после завершения протокола было выявлено, что заданная первично гипотеза превосходства (*superiority*) по вторичным конечным точкам (смерть по причине заболеваний почек, диализ/трансплантация, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем) не показала статистически достоверного подтверждения. В настоящей статье приведены результаты вторичного анализа исследования VERTIS CV. Детальный анализ проводили по иной заданной вторичной конечной почечной точке (стабильное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на 40%, хронический диализ/трансплантация или смерть по причине заболеваний почек), в результате чего нефропротекция эртуглифлозина была достоверно доказана. Также были проанализированы отдельные показатели функции почек: рСКФ, альбумин-креатининовое соотношение (А/Кр). В результате детальной оценки функции почек достоверно установлено положительное влияние эртуглифлозина на динамику ухудшения рСКФ и повышение А/Кр. Полученные результаты согласовываются с данными других РКИ препаратов группы ингибиторов SGLT2.

Ключевые слова: сахарный диабет, эртуглифлозин, нефропротекция, ингибитор SGLT2, конечные почечные точки

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа признан одним из самых стремительно распространяющихся хронических заболеваний в мире. Его разрушительные макрососудистые и микрососудистые осложнения

достаточно быстро приводят к инвалидизации, снижению качества жизни пациента и увеличению смертности [1]. Манифестация СД 2 типа даже без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ассоциирована с повышением вероятности смерти



от сердечно-сосудистых осложнений, а сочетание диабета и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) уже связано с четырехкратным увеличением кардиоваскулярного риска по сравнению с пациентами без СД 2 типа или ИМ [2]. Это подтверждается результатами многочисленных проспективных исследований, показавших, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с СД 2 типа, вместе с тем и СД 2 типа представляет собой основной фактор риска развития сердечной недостаточности [2–5].

Однако наибольшую обеспокоенность вызывает другой серьезный предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза – диабетическая нефропатия. Масштабные исследования, такие как ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ROADMAP, CARRESS-HF, показали, что сочетание СД 2 типа и его позднего осложнения – диабетической нефропатии тесно коррелирует с ростом частоты сердечно-сосудистых событий и по величине кардиоваскулярного риска сопоставимо с ишемической болезнью сердца [4, 6–10]. Поэтому в реальной клинической практике сформировалась потребность в новой группе противодиабетических препаратов, которая была бы одинаково эффективна как в отношении контроля гликемии, так и в отношении профилактики снижения почечной функции при одновременном соответствии строгим требованиям кардиоренальной безопасности [11].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа (sodium glucose transporter, SGLT2) – инновационный класс препаратов, в равной степени продемонстрировавший положительное влияние на гликемический профиль, сердечно-сосудистые и почечные исходы в таких исследованиях, как EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, у пациентов с СД 2 типа [12–16].

Представитель этого класса препаратов – эртуглифлозин (Стиглатра) является одним из самых высокоселективных ингибиторов SGLT2, разработанных для лечения СД 2 типа. Эффект препарата является дозозависимым: за счет блокирования обратного захвата глюкозы из первичной мочи он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД 2 типа в дозах 5 и 15 мг, обеспечивая 87%-ное и 96%-ное от максимально возможного ингибирование SGLT2 соответственно. Препарат в любой зарегистрированной дозировке одобрен к применению один раз в сутки, независимо от приема пищи, что является дополнительным фактором приверженности пациентов к терапии. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет назначать этот препарат одновременно с другими лекарственными средствами [17].

Для оценки эффективности эртуглифлозина как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами была реализована масштабная программа исследований третьей фазы VERTIS, включившая в себя восемь завершенных клинических

протоколов по изучению применения препарата в максимально полном перечне клинических ситуаций [18].

Рандомизированное клиническое исследование VERTIS CV и его основные результаты

В 2020 г. были представлены результаты исследования VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes) – самого длительного и в должной степени масштабного исследования безопасности и эффективности действия эртуглифлозина в отношении кардиоваскулярных и ренальных исходов у пациентов с СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (АС-ССЗ). Однако после завершения исследования потребовалось более глубокое изучение его результатов, вызванное неоднозначными данными о влиянии эртуглифлозина на выбранную конечную почечную точку.

В исследование были включены 8246 пациентов с СД 2 типа с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (99,9%), средний возраст – 64 года, средняя продолжительность СД 2 типа – 12,9 года, средняя продолжительность СД 2 типа – 12,9 года, с индексом массы тела 32,0 кг/м² и гликозилированным гемоглобином (HbA1c) в интервале между 7,0 и 10,5% (среднее значение 8,2%) (рис. 1) [19].

Обращает на себя внимание, что более чем у половины участников была подтверждена хроническая болезнь почек (ХБП) второй стадии, а почти у 22% обследуемых установлена расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) в диапазоне 30–60 мл/мин/1,73 м². Следует отметить, что у более чем 75% пациентов, включенных в исследование, была диагностирована ишемическая болезнь сердца, более 20% – цереброваскулярная болезнь и у 20% наблюдалось поражение периферических артерий. Кроме того, почти 50% участников исследования перенесли ИМ в анамнезе и у более 20% пациентов выявлена сердечная недостаточность. Ключевые критерии исключения включали в себя СД 1 типа, диабетический кетоацидоз в анамнезе, сердечно-сосудистое событие (например, ИМ или инсульт), процедуру ангиопластики коронарных артерий или вмешательство на периферических сосудах в период между скрининговым визитом и рандомизаци-

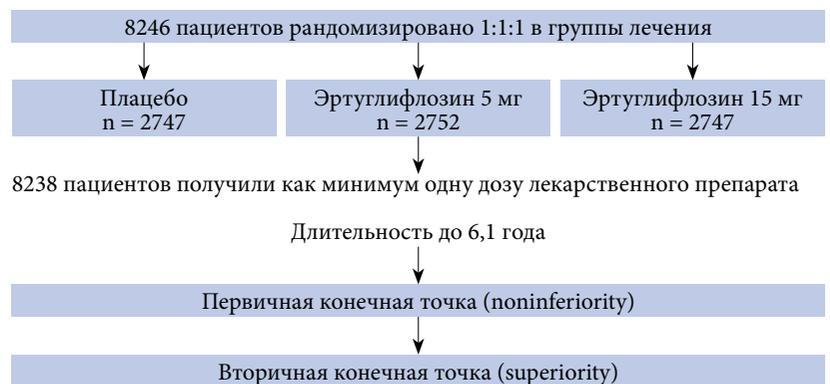


Рис. 1. Дизайн исследования VERTIS CV



ей. Также в исследование не могли быть включены пациенты с запланированными процедурами реваскуляризации и любыми сердечно-сосудистыми операциями в течение трех месяцев от момента скрининга. СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на момент скринингового визита и сердечная недостаточность IV класса по NYHA при осмотре (класс III–IV до внесения изменений в протокол) тоже являлись критериями исключения [19].

После рандомизации пациенты случайным образом были разделены на три группы: получающие плацебо (n = 2747), эртуглифлозин 5 мг (n = 2752) или эртуглифлозин 15 мг (n = 2747). Метформин, как наиболее распространенный исходный антигипергликемический препарат в рамках существующей клинической практики, получали более 75% участников при включении в исследование. Прочая сахароснижающая терапия представлена препаратами сульфонилмочевины, инсулином, ингибиторами дипептидилпептидазы четвертого типа и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Для терапии сердечно-сосудистых заболеваний исходно пациенты в подавляющем большинстве (80,9%) получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторы, диуретики, статины и антиагреганты. Длительность исследования составила 6,1 года.

Первичная цель исследования – гипотеза «не хуже контроля» (noninferiority) – заключалась в сопоставлении кардиоваскулярной безопасности эртуглифлозина в сравнении с плацебо по времени до первого случая МАСЕ (определена как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). При этом гипотеза «не хуже контроля» была подтверждена и доказана сопоставимая эффектив-

ность по основным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (МАСЕ) в сравнении с плацебо у пациентов с СД 2 типа и АС-ССЗ.

В качестве вторичной цели была предложена гипотеза превосходства (superiority) в сравнительной оценке эффектов эртуглифлозина и плацебо, в основе которой лежит метод иерархического статистического тестирования времени до события. Для этого были определены следующие конечные точки: комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по причине сердечной недостаточности (ГСН), а также сердечно-сосудистая смерть.

Ключевые сердечно-сосудистые комбинированные конечные точки по оценке превосходства по отношению к плацебо достигнуты не были.

Госпитализация по причине сердечной недостаточности была предварительно заданной вторичной конечной точкой, однако с ней не было связано никакой гипотезы. Тем не менее снижение относительного риска (ОР) ГСН при применении эртуглифлозина составило 30% и было статистически значимым, что согласуется с результатами предшествующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) ингибиторов SGLT2 (ОР 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,90) [20].

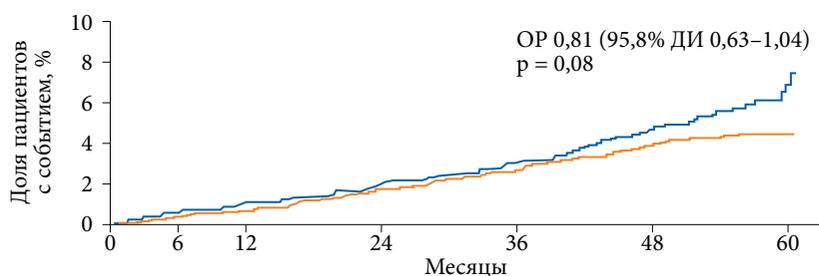
Почечные исходы исследования VERTIS CV и вторичный анализ его результатов

Для оценки ренального компонента протокола была запланирована комбинированная конечная почечная точка (смерть по причине заболеваний почек, диализ/трансплантация, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем).

Анализ эффективности первичного исхода проводили с данными всех пациентов, прошедших рандомизацию и получивших хотя бы одну дозу эртуглифлозина (5493 пациента) или плацебо (2745 пациентов). Для пациентов, которые преждевременно прекратили исследование, в первичный анализ были включены только серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, которые произошли в срок до 365 дней после подтвержденной последней дозы. Анализ превосходства ключевых вторичных исходов проводили с использованием данных всех пациентов, прошедших рандомизацию, получивших эртуглифлозин (5499 пациентов) или плацебо (2747 пациентов), без ограничения временного окна для установления результатов [21].

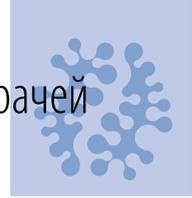
По результатам исследования установлено, что прием эртуглифлозина способствовал снижению частоты достижения комбинированной почечной точки на 19%, но различия с группой плацебо не достигли уровня статистической значимости (ОР 0,81; 95,8% ДИ 0,63–1,04) (рис. 2) [22]. Это послужило поводом для последующего более детального анализа почечных исходов исследования VERTIS CV, поскольку во всех предшествующих исследованиях кардиоваскулярной безопасности ингибиторов SGLT2 были

Событие	Плацебо, n (%)	Эртуглифлозин, n (%)
Комбинированная конечная почечная точка	108 (3,9)	175 (3,2)
Смерть по причине заболеваний почек	0 (0,0)	0 (0,0)
Заместительная почечная терапия	3 (0,1)	7 (0,1)
Удвоение сывороточного креатинина	105 (3,8)	168 (3,1)



	0	6	12	24	36	48	60
Плацебо	2747	2703	2643	2543	1371	1116	215
Эртуглифлозин	5499	5394	5299	5110	2756	2271	406

Рис. 2. Вторичная конечная точка: комбинированная конечная почечная точка



продемонстрированы нефропротективные эффекты изучаемых препаратов, обусловленные, по-видимому, их общим механизмом воздействия на почки.

При вторичном анализе результатов исследования VERTIS CV предложена другая комбинированная конечная почечная точка (устойчивое снижение рСКФ на 40%, хронический диализ/трансплантация или смерть по причине заболеваний почек), сопоставимая с комбинированными почечными точками аналогичных РКИ [23].

При использовании более «традиционной» комбинированной конечной почечной точки по результатам исследования VERTIS CV в рамках дополнительного анализа установлено, что терапия эртуглифлозином статистически значимо на 34% снижает риск ее достижения (устойчивое снижение рСКФ на 40%, хронический диализ/трансплантация или смерть по причине заболеваний почек) по сравнению с группой плацебо (рис. 3) [23, 24].

В результате анализа отдельных показателей функции почек при вторичном анализе исследования VERTIS CV установлено, что на фоне терапии эртуглифлозином в сравнении с плацебо снижается совокупный риск почечных событий: ОР 0,66 (0,50–0,88). Наряду с этим прием эртуглифлозина способствовал уменьшению темпа снижения рСКФ по сравнению с плацебо. Средняя разница по методу наименьших квадратов (МНК) (95% ДИ) для рСКФ при сравнении группы плацебо и всех групп эртуглифлозина через пять лет наблюдения составила 2,55 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 1,50–3,61) (формула СКД-ЕР1) (рис. 4) [23].

Для более детальной оценки влияния эртуглифлозина на наклон кривой рСКФ в течение всего периода исследования VERTIS CV проводили post-hoc-анализ с определением следующих периодов наблюдения:

- острый (0–6 недель);
- хронический (6–260 недель);
- совокупный (0–260 недель).

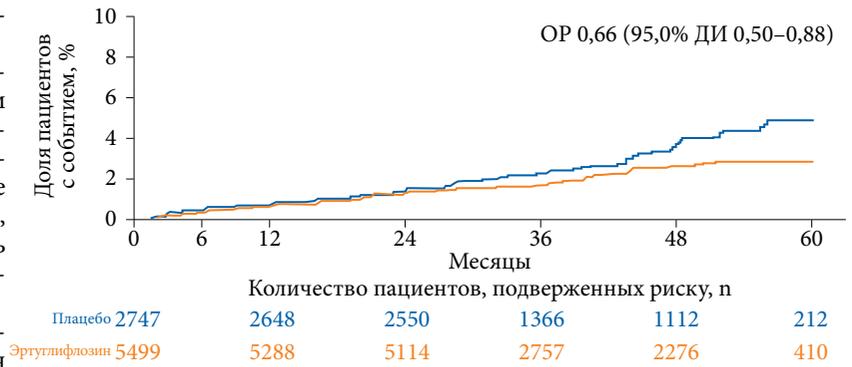
Обоснованием разделения таких временных интервалов является тот факт, что, согласно предположению, снижение падения кривой СКФ $\geq 0,75$ мл/мин/1,73 м²/год в течение года может оцениваться как благоприятный прогностический фактор протективного действия эртуглифлозина от развития и прогрессирования ХБП [25].

В результате в остром периоде (1,5 месяца) наблюдалось снижение наклона кривой рСКФ с поправкой на плацебо: 0,47 (от 0,59 до 0,36) мл/мин/1,73 м²/неделя.

При оценке влияния препарата в остальные периоды наблюдения величина снижения рСКФ в группе эртуглифлозина оказалась достоверно меньше при сравнении с группой плацебо в общей совокупности, а также в подгруппах по категориям исходной функции почек:

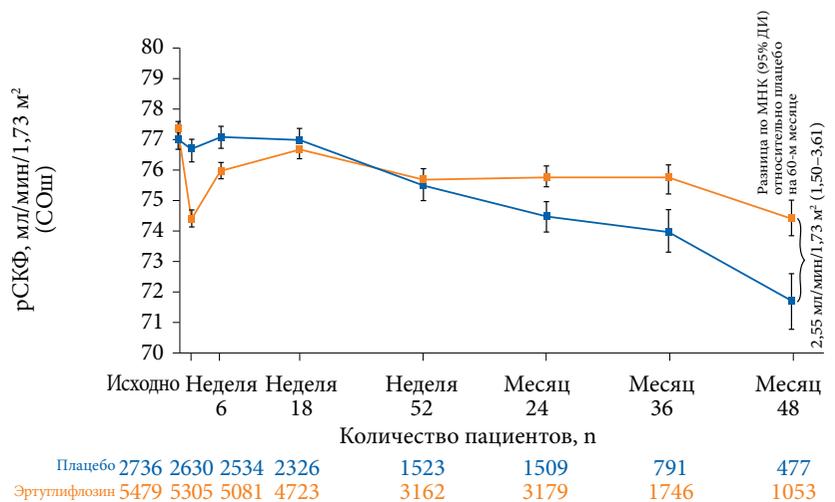
- скорректированная по плацебо хронический наклон кривой от недели 6 до недель 104, 156, 208 и 260 (ежегодно) был следующим: 1,43 (1,07–1,78); 1,19 (0,95–1,42), 1,03 (0,84–1,22) и 1,02 (0,84–1,20) мл/мин/1,73 м²/год соответственно;

Событие	Плацебо, n (%)	Эртуглифлозин, n (%)
Комбинированная конечная почечная точка	85 (3,1)	113 (2,1)
Смерть по причине заболеваний почек	0 (0,0)	2 (0,04)
Хронический диализ/трансплантация	4 (0,1)	8 (0,1)
Стабильное снижение рСКФ на 40%	83 (3,1)	109 (2,0)



Примечание. ДИ – доверительный интервал. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. ОР – отношение рисков.

Рис. 3. Заданная во вторичном анализе исследования VERTIS CV комбинированная конечная почечная точка



Примечание. ДИ – доверительный интервал. МНК – среднее по методу наименьших квадратов. СОш – стандартная ошибка среднего.

Рис. 4. Динамика рСКФ с течением времени

- скорректированная по плацебо совокупная динамика рСКФ от недели 0 до недель 104, 156, 208 и 260 (ежегодно) была следующей: 1,13 (0,83–1,43); 1,06 (0,85–1,27); 0,96 (0,79–1,13) и 0,96 (0,80–1,11) мл/мин/1,73 м²/год соответственно.

Эффект эртуглифлозина на общую динамику снижения рСКФ составил $> 0,75$ мл/мин/1,73 м²/год (разница по МНК в сравнении с плацебо) после стратификации по исходной рСКФ, альбуминурии и категории риска ХБП. Полученные результаты подтверждают нефропротективное действие эрту-



глифлозина (согласно предположению о благоприятном прогностическом факторе (см. выше)).

По результатам post-hoc-анализа также изучали изменение исходной рСКФ после старта лечения (через 1,5 месяца) в сравнении с последующей динамикой ренальных показателей. При анализе данных, полученных в VERTIS CV, исследуемых распределили на тертили по исходному изменению рСКФ через 1,5 месяца терапии:

- тертиль «повышения»: изменение рСКФ $> +1,00$ мл/мин/1,73 м² (n = 1503 (28,4%));
- тертиль «небольшого изменения»: изменение рСКФ в диапазоне от 5,99 до +1,00 мл/мин/1,73 м² (n = 1655 (31,2%));
- тертиль «снижения»: изменение рСКФ $\leq 6,00$ мл/мин/1,73 м² (n = 2141 (40,4%)).

Были проанализированы следующие показатели:

- различие рСКФ по МНК в сравнении с первоначальными показателями в трех тертилях;
- динамика рСКФ с течением времени и наклон кривой рСКФ.

Первичные демографические данные пациентов сравнимы по трем тертилям, вместе с тем такие показатели, как длительность диабета и инсулинотерапия, оказались несколько больше в тертилях «небольшого изменения» и «снижения»; а рСКФ и количество пациентов на диуретиках были максимально высокими в тертиле «снижения».

При первоначальной оценке изменение рСКФ разнонаправлено: в течение первых полутора месяцев увеличение и уменьшение во всех группах пациентов, что демонстрирует вариабельность исходного изменения рСКФ.

На фоне терапии эртуглифлозином самая низкая скорость снижения рСКФ зафиксирована в тертиле «снижения», вместе с тем в группе плацебо регистрировали наиболее быстрое снижение рСКФ (вне зависимости от тертиля) [24].

Положительное влияние эртуглифлозина на состояние почек касается не только улучшения фильтрационной функции: в результате дополнительной оценки исследования VERTIS CV установлено, что альбумин-креатининовое соотношение (А/Кр) на 16,2% ниже в группе пациентов, принимающих препарат, по сравнению с исходным уровнем, чем в группе плацебо, на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5) [23].

Таким образом, применение эртуглифлозина ассоциировано с более медленным прогрессированием микроальбуминурии (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72–0,86) и с более выраженным обратным развитием до нормоальбуминурии (ОР 1,23; 95% ДИ 1,10–1,36) (рис. 6). Как показано на рис. 6, прием эртуглифлозина вызывает задержку прогрессирования микроальбуминурии (по сравнению с группой плацебо) (рис. 6А): ОР 0,79 (95% ДИ 0,72–0,86; p < 0,01), вместе с тем регресс микроальбуминурии наблюдался у большего количества пациентов, принимающих препарат (рис. 6Б): ОР 1,23 (95% ДИ 1,10–1,36; p < 0,01) [23].

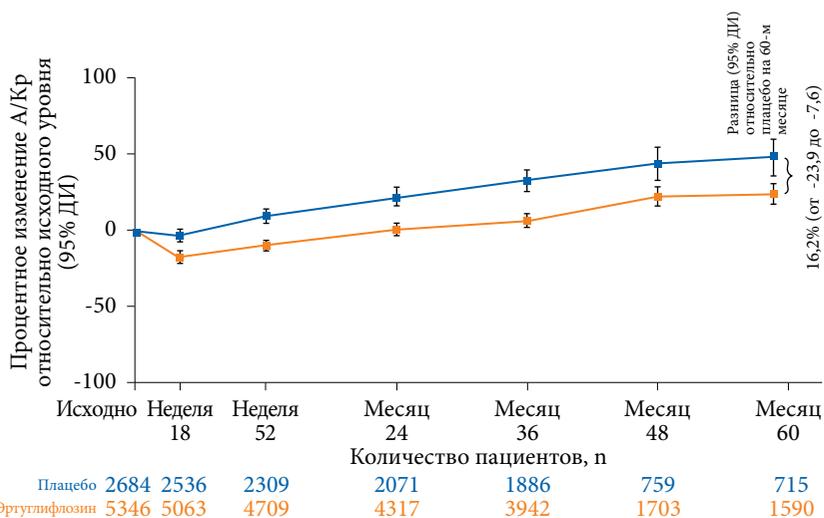
По результатам исследования VERTIS CV пациентов при углубленном исследовании динамики А/Кр разделили на группы относительно экскреции альбумина: нормоальбуминурия (А1), микроальбуминурия (А2) и макроальбуминурия (А3). Динамика исследуемых показателей в течение пяти лет наблюдения была следующей (рис. 7) [23]: применение эртуглифлозина по сравнению с плацебо в течение пяти лет у пациентов с А1 способствовало более медленному росту А/Кр по сравнению с плацебо. Наиболее выраженный эффект терапии препаратом наблюдали в группе А3 (по сравнению с исходными данными и плацебо), вместе с тем результат снижения А/Кр в группе А2 также достоверно подтвердил эффективность эртуглифлозина при сравнении с группой пациентов, не принимающих препарат. Улучшение состояния почек у пациентов при использовании эртуглифлозина (замедление снижения рСКФ и уменьшение А/Кр), наблюдавшиеся в рамках исследования VERTIS CV, сопоставимы с результатами других исследований по данной группе препаратов и указывают на наличие у эртуглифлозина нефропротективного действия [23].

Сопоставление почечных исходов при применении ингибиторов SGLT2

После публикации результатов VERTIS CV был проведен метаанализ исследований по группе препаратов – ингибиторов SGLT2 с целью дополнительного анализа подгрупп (например, исходный уровень альбуминурии, исходный уровень HbA1c) [26–28].

В результате проведено сравнение достижения конечных почечных точек по различным исследованиям:

- EMPA-REG OUTCOME – удвоение уровня креатинина в сыворотке, сопровождающееся рСКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м², начало заместительной почечной терапии или смерть от почечной недостаточности (ОР 0,54);

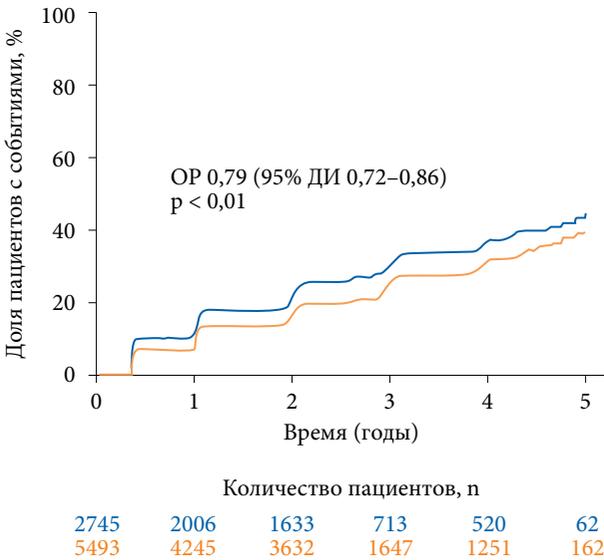


Примечание. А/Кр – альбумин-креатининовое соотношение. ДИ – доверительный интервал.

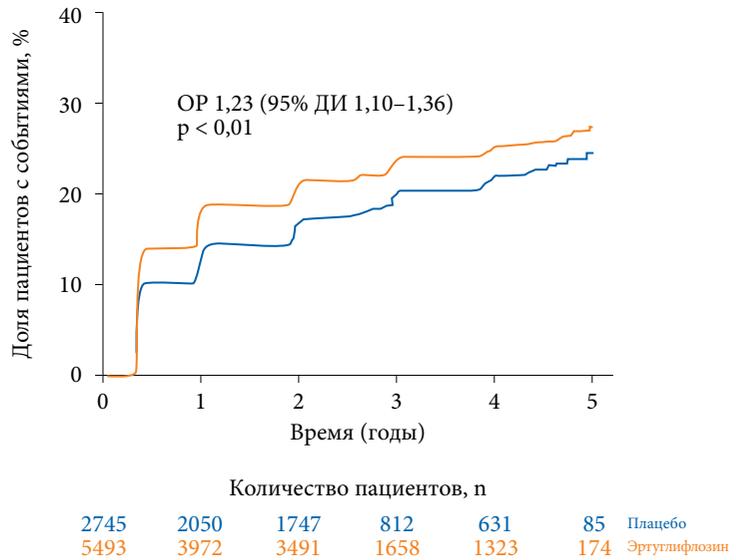
Рис. 5. Среднее процентное изменение А/Кр (геометрическое среднее) с течением времени



А



Б



Примечание. ОР – отношение рисков. ДИ – доверительный интервал.

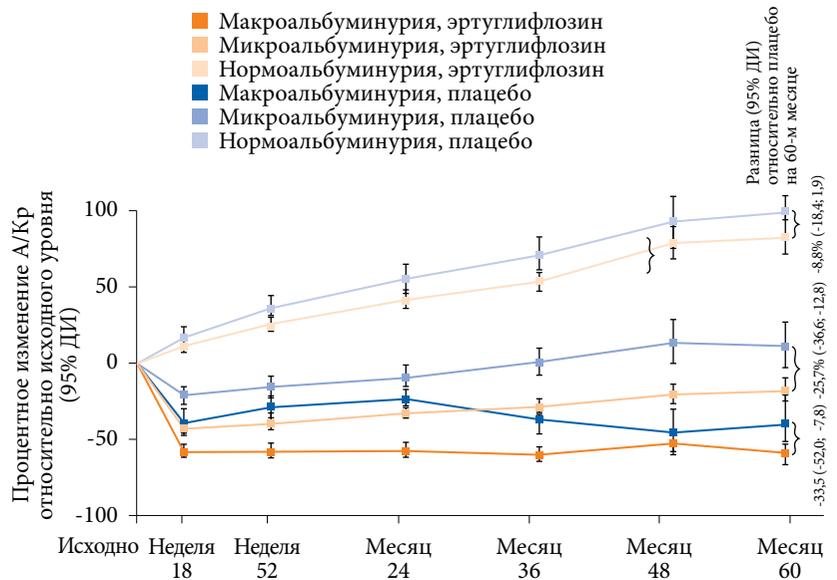
Рис. 6. Прогрессирование и регрессирование микроальбуминурии

- CANVAS Trials Program – устойчивое снижение рСКФ на 40%, заместительная почечная терапия (диализ или трансплантация) или смерть от почечных причин (ОР 0,6);
- DECLARE-TIMI 58 – устойчивое снижение СКФ на $\geq 40\%$ до < 60 мл/мин/1,73 м² и/или терминальная стадия почечной недостаточности и/или почечная или сердечно-сосудистая смерть (ОР 0,53);
- VERTIS CV – почечная смерть, диализ/трансплантация или удвоение креатинина сыворотки по сравнению с исходным уровнем (ОР 0,81; p = 0,08).

Несмотря на то что все исследования достоверно подтвердили нефропротективное действие различных препаратов группы ингибиторов SGLT2, в исследовании VERTIS CV недостоверная тенденция была показана только в первоначальном анализе конечной почечной точки [29, 30].

Первичные данные сравнения показали, что эртуглифлозин является единственным представителем из четырех изученных ингибиторов SGLT2, который не имел статистической значимости для заранее определенной комбинированной конечной почечной точки. Определение событий, составляющих композитную конечную точку почек, отличалось от определения в других исследованиях сердечно-сосудистых и ренальных исходов. При изменении заданных параметров по вторичной почечной точке в исследовании VERTIS CV нефропротективная эффективность эртуглифлозина достоверно доказана (терапия эртуглифлозином на 34% снижает риск достижения вторичной конечной почечной точки) [23]. Вместе с тем дополнительный анализ изменения рСКФ и динамика А/Кр четко

продемонстрировали положительное влияние применения эртуглифлозина в обеих дозах на скорость снижения СКФ и динамику А/Кр по сравнению с плацебо [23]. Хотя, возможно, эти противоречивые данные по различным препаратам не кажутся связанными с различиями в изученных параметрах, поскольку фармакодинамические результаты по HbA1c, артериальному давлению и массе тела были одинаковыми во всех исследованиях. Вместе



Примечание. А/Кр – альбумин-креатининовое соотношение. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 7. Среднее изменение альбуминурии (геометрическое среднее) в зависимости от исходной выраженности альбуминурии



с тем после дополнительного анализа исследования VERTIS CV (изменение вторичных конечных почечных точек) результаты положительного влияния на почки были достоверно получены и сравнимы с исследованием DECLARE-TIMI 58 (в котором заданы аналогичные вторичные конечные почечные точки).

В результате исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и CREDENCE обстоятельно и подробно изучен профиль безопасности ингибиторов SGLT2, при этом добавление данных исследования VERTIS CV существенно не изменило риск для какого-либо конкретного нежелательного явления и подтвердило безопасность эртуглифлозина [31, 32].

По результатам дополнительного анализа исследования VERTIS CV и пересмотра вторичных конечных почечных точек, сравнимых с другими исследованиями, эффекты эртуглифлозина в плане нефропротективного действия согласуются с другими препаратами группы ингибиторов SGLT2.

Данные, полученные в итоге детального анализа исследования VERTIS CV, согласуются с результатами других РКИ по эртуглифлозину: VERTIS MET и VERTIS SU. Так, применение эртуглифлозина вызывало снижение рСКФ в начальном периоде наблюдения с последующим улучшением рСКФ с повышением по сравнению с исходным уровнем через два года наблюдения. Вместе с тем в группе плацебо рСКФ динамически снижалась весь период наблюдения при сопоставимых данных по уровню HbA1c.

Результаты динамического разнообразия колебания рСКФ (снижение в начале терапии и последующее стойкое увеличение), описанное в исследованиях VERTIS CV, VERTIS MET, VERTIS SU, коррелируют с данными других, более крупных РКИ по ингибиторам SGLT2: применение этой группы препаратов способствует резкому снижению рСКФ [33, 34], которое происходит даже после однократного приема препарата [35] и имеет тенденцию возвращаться к исходному уровню с течением времени. Важно отметить, что после двух-четырёхнедельного периода «вымывания» рСКФ имеет тенденцию возвращаться к исходному уровню даже после длительных периодов терапии [36, 37].

Характерное раннее снижение рСКФ наблюдается как у пациентов с нормальной функцией почек, так и у пациентов с ХБП 2–4-й стадии [36, 38].

Считается, что эти изменения функции почек отражают известные гемодинамические эффекты ингибиторов SGLT2 почечной микроциркуляции. При применении препаратов этой группы увеличивается выведение Na^+ с мочой (что определяется усилением его транспорта в дистальный каналец почки), тем самым активируются механизмы, вызывающие сужение приводящей артериолы. В результате внутриклубочковое давление снижается и СКФ падает [11].

Наряду с этим терапия эртуглифлозином в исследованиях VERTIS MET, VERTIS SU вызывала боль-

шее снижение А/Кр во всех измеренных временных точках вплоть до 104-й недели наблюдения (что согласуется с данными, полученными в VERTIS CV) при сходном уровне HbA1c по сравнению с плацебо и данный показатель сохранялся более низким даже по истечении трех лет клинических исследований [39, 40].

Профиль долгосрочной почечной безопасности эртуглифлозина в целом соответствует результатам исследований других ингибиторов SGLT2 и подразумевает отсутствие по сравнению с плацебо увеличения частоты развития острой почечной недостаточности, включая острое поражение почек [29, 41].

Заключение

При первичном анализе данных, полученных в исследовании VERTIS CV, не была доказана заданная в начале гипотеза превосходства (superiority) по иерархически тестируемой комбинации конечной почечной точке (время до первого момента удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, диализа/трансплантации или смерти по причине заболеваний почек), при проведении вторичного анализа и выбора иной вторичной конечной комбинационной точки (сравнимой с аналогичными конечными точками по другим РКИ) были убедительно продемонстрированы следующие эффекты эртуглифлозина на функции почек у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- в сравнении с плацебо применение эртуглифлозина достоверно снижает совокупный риск почечных событий на 34% (по вновь заданной вторичной конечной почечной точке);
- применение эртуглифлозина ассоциировано с доказанным нефропротективным эффектом в виде менее выраженного снижения рСКФ с течением времени и положительной динамикой изменения А/Кр по сравнению с плацебо в общей изучаемой совокупности, а также у пациентов, стратифицированных по статусу альбуминурии;
- динамика рСКФ и А/Кр за все время наблюдения, а также прогрессирование/регрессия альбуминурии, выявленные при использовании эртуглифлозина в рамках исследования VERTIS CV, сопоставимы с данными других РКИ при изучении различных препаратов группы ингибиторов SGLT2.

Эффекты ингибиторов SGLT2 на почечные исходы с влиянием на снижение темпа и риска прогрессирования хронической болезни почек в значительной степени одинаковы для всех исследованных препаратов в классе. Появляющиеся сегодня доказательные исследования все в большей степени убеждают медицинское сообщество в необходимости приоритетного использования ингибиторов SGLT2 независимо от соображений контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений, что поддерживается отечественными и западными эндокринологическими рекомендациями [42].



Литература

1. Joanne B.C., Jose C.F. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications // *Nat. Rev. Nephrol.* 2020. Vol. 16. № 7. P. 377–390.
2. Sabouret P., Giuseppe G., Angoulvant D. et al. The interplay between cardiology and diabetology: a renewed collaboration to optimize cardiovascular prevention and heart failure management // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020. Vol. 6. № 6. P. 394–404.
3. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 3. С. 193–205.
4. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С. Диабетическая нефропатия: о чем должен помнить кардиолог // *Consilium Medicum.* 2021. Т. 23. № 1. С. 20–24.
5. Фролов Д.В., Крюков Е.В., Герасименко М.Ю. и др. Комбинированная физическая терапия диабетической ангиопатии // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2020. Т. 19. № 1. С. 25–31.
6. Erica O.M., Bisognano J. Combo therapy in hypertension: still more to ACCOMPLISH after all these years // *Am. J. Hypertens.* 2021. Vol. 34. № 5. P. 459–462.
7. Za'abi M.A., Salam S.A., Suleimani Y.A. Effects of repeated increasing doses of cisplatin as models of acute kidney injury and chronic kidney disease in rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021. Vol. 394. № 2. P. 249–259.
8. Toshiaki O., Zoungas S., Jun M. et al. Intensive glucose-lowering and the risk of vascular events and premature death in patients with decreased kidney function: the ADVANCE trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2019. Vol. 22. № 3. P. 452–457.
9. Li X., Duolikun N., Cheng F. et al. Road to hierarchical diabetes management at primary care (ROADMAP) study in China: protocol for the statistical analysis of a cluster randomized controlled trial // *JMIR Res. Protoc.* 2020. Vol. 9. № 4. P. e8333.
10. Morris A., Nayak A., Ko Y.-A. et al. Racial differences in diuretic efficiency, plasma renin, and rehospitalization in subjects with acute heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2020. Vol. 13. № 7. P. e006827.
11. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 8. № 3. С. 61–74.
12. Вербовой А.Ф., Пащенко А.В., Вербовая Н.И. и др. Современные подходы к управлению факторами сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 8. С. 113–117.
13. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпагlifлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19. № 6. С. 494–510.
14. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 19. P. 1526–1534.
15. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial // *Am. Heart J.* 2018. Vol. 200. P. 83–89.
16. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Optimising the analysis strategy for the CANVAS Program – a pre-specified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials // *Diabet. Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 7. P. 926–935.
17. Салухов В.В., Ильинская Т.А. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский совет.* 2020. № 7. С. 32–41.
18. Markham A. Ertugliflozin: first global approval // *Drugs.* 2018. Vol. 78. № 4. P. 513–519.
19. Cannon C.P., McGuire D.K., Pratley R. et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV) // *Am. Heart J.* 2018. Vol. 206. P. 11–23.
20. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2019. Vol. 26. № 4. С. 105–110.
21. Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F. et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial // *Diabetologia.* 2021. Vol. 64. № 6. P. 1256–1257.
22. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes // *NEJM.* 2020. Vol. 383. № 15. P. 1425–1435.
23. Cherney D.Z., Pratley R.E., Charbonnel B. et al. The VERTIS CV trial. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Presentation at: the 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 21–25, 2020; Virtual Scientific Sessions // <https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2020.html>.
24. Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F. et al. Effect of ertugliflozin on initial eGFR decline and chronic slope: analyses from the VERTIS CV trial. Presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; October 22–25, 2020; Virtual Scientific Session // <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-annual.aspx?day=Sunday>.
25. Inker L.A., Heerspink H.J.L., Tighiouart H. et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 30. № 9. P. 1735–1745.
26. Zelniker T.A., Wiviott D.S., 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.



27. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 5. С. 475–491.
28. Arnott C., Li O., Kang A. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2020. Vol. 9. № 3. P. e014908.
29. Neal B., Perkovic V., Mahaffey W.K. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // NEJM. 2017. Vol. 377. № 7. P. 644–657.
30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // NEJM. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
31. Mc Guire D.K., Weichung J.S., Francesco C. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // JAMA Cardiology. 2021. Vol. 6. № 2. P. 148–158.
32. 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.
33. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // NEJM. 2016. Vol. 375. № 4. P. 323–334.
34. Neuen B.L., Ohkuma T., Neal B. et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function // Circulation. 2018. Vol. 138. № 15. P. 1537–1550.
35. Bjornstad P., Laffel L., Tamborlane W.V. et al. Acute effect of empagliflozin on fractional excretion of sodium and eGFR in youth with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. № 8. P. 129–130.
36. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 5. P. 369–384.
37. Grunberger G., Camp S., Johnson J. et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study // Diabetes Ther. 2018. Vol. 9. № 1. P. 49–66.
38. Yale J.F., Bakris G., Cariou B. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 10. P. 1016–1027.
39. Cherney D.Z.I., Zinman B., Inzucchi S.E. et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. Vol. 5. № 8. P. 610–621.
40. Cherney D.Z.I., Heerspink H.J.L., Frederich R. et al. Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post hoc analysis of two randomised controlled trials // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 6. P. 1128–1140.
41. Pratley R.E., Dagogo-Jack S., Cannon C.P. et al. The VERTIS CV trial. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Presentation at: 80th Annual American Diabetes Meeting; June 12-16, 2020; Virtual Scientific Sessions // <https://professional.diabetes.org/scientific-sessions>.
42. Аметов А.С., Пьяных О.П. Юбилейный конгресс Американской диабетической ассоциации (ADA 2020): что нового в диабетологии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 3. С. 6–10.

Renoprotective Effects of Ertugliflozin in the Findings of the VERTIS CV Study and Its Secondary Analysis

V.V. Salukhov, PhD, E.A. Kovalevskaya, PhD, T.A. Ilyinskaya, PhD

Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Contact person: Vladimir V. Salukhov, vlasaluk@yandex.ru

The drugs of the group of inhibitors SGLT2 (sodium glucose transporter) used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) have proven their safety and efficacy as modern antihyperglycemic agents as a result of many randomized clinical trials (RCTs). The mechanisms of additional properties of drugs in this group are being actively studied, but at the same time they have already been reliably confirmed by numerous clinical studies. VERTIS CV is one of the longest-running studies, lasting 6 years, studying the cardiorenal safety and efficacy of a new drug in the SGLT2 inhibitor group, ertugliflozin. However, after completion of the protocol, it was found that the primary hypothesis of «superiority» for secondary endpoints (death due to kidney disease, dialysis/transplantation, doubling of serum creatinine level from baseline) did not show statistically significant confirmation.

This article presents the results of a secondary analysis of the VERTIS CV study. Detailed analysis was performed for a different specified secondary renal endpoint (stable decrease in eGFR by 40%, chronic dialysis/transplantation or death due to kidney disease), as a result of which nephroprotection of ertugliflozin was reliably proven. Separate indicators of renal function were also analyzed: calculated glomerular filtration rate (eGFR), albumin/creatinine ratio (A/Cr). As a result of a detailed assessment of renal function, the positive effect of ertugliflozin on the dynamics of the deterioration of eGFR and an increase in A/Cr was reliably established. The obtained results are consistent with the data of other RCTs of drugs of the group of SGLT2 inhibitors.

Key words: diabetes mellitus, ertugliflozin, nephroprotection, SGLT2 inhibitor, renal endpoints

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)



Стиглатра
(эртуглифлозин)

Реклама

ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретогомом инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»

Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RU-STE-00090; 06-2021