



Современный подход к терапии коморбидного пациента с сахарным диабетом 2 типа

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, высокий уровень коморбидности делают все более актуальным применение новых сахароснижающих препаратов с плейотропными эффектами. Современным подходам к терапии коморбидного пациента с СД 2 типа был посвящен симпозиум компании Astellas, состоявшийся в рамках IX Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 6 сентября 2022 г.).



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртыян

Как отметил Ашот Мусаелович МКРТУМЯН, 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 нарушений Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, несмотря на широкий спектр сахароснижаю-

Метаболические нарушения при сахарном диабете 2 типа. Современный взгляд на терапию

щих препаратов, достижение целей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа по-прежнему остается актуальной проблемой.

Согласно данным американской программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), только 55% взрослых с СД 2 типа достигают целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%¹. Лишь 25% больных достигают цели по трем параметрам – HbA1c, артериальное давление (АД) менее 130/80 мм рт. ст. и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) 100 мг/дл и менее, лишь 8% – по четырем – HbA1c, АД, ХС-ЛПНП и индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м². Именно поэтому в обновленных стандартах медицинской помощи Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2022 г. для снижения риска развития осложнений диабета декларирован

многофакторный подход, предусматривающий контроль гликемии, АД и липидов, снижение сердечно-сосудистого риска и нефропротекцию².

В связи с этим особое внимание заслуживает представитель ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) ипраглифлозин (препарат Суглат®).

Эффективность ипраглифлозина (Суглат®) в виде моно- и комбинированной терапии в отношении гликемического контроля оценена в ряде исследований.

Установлено, что у пациентов с СД 2 типа Суглат® способствовал значимому и устойчивому снижению уровня HbA1c: на 1,24% – через 16 недель монотерапии, на 1,3% – через 24 недели комбинированной терапии с метформином, на 0,71% – через три года от начала применения³⁻⁵.

Результаты метаанализа показали, что монотерапия ипраглифлози-

¹ Wong N.D., Patao C., Wong K., et al. Trends in control of cardiovascular risk factors among US adults with type 2 diabetes from 1999 to 2010: comparison by prevalent cardiovascular disease status. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013; 10 (6): 505–513.

² American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S144–S174.

³ Kashiwagi A., Kazuta K., Takinami Y., et al. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol. Int.* 2015; 6: 8–18.

⁴ Kashiwagi A., Kazuta K., Goto K., et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (3): 304–308.

⁵ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (3): 189–201.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

ном в дозах 50 и 100 мг приводила к снижению HbA1c на 1,20 и 1,48% соответственно⁶.

У больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена добавление ипраглифлозина (Суглат®) к текущей сахароснижающей терапии производными сульфонилмочевины, метформином, пиоглитазоном или инсулином улучшало гликемический профиль. В зависимости от комбинации препаратов уровень HbA1c снижался на 0,96–1,60%⁶. Эффективность ипраглифлозина (Суглат®) у пациентов с СД 2 типа и исходно неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена была продемонстрирована в многоцентровом трехлетнем исследовании в условиях повседневной клинической практики STELLA-LONG TERM с участием более 11 000 пациентов с СД 2 типа⁷. Суглат® обеспечивал выраженное и устойчивое снижение глюкозы плазмы натощак. Так, через 36 месяцев уровень глюкозы плазмы натощак уменьшился на 1,7 ммоль/л относительно исходного 9,3 ммоль/л ($p < 0,001$).

Применение препарата Суглат® также оказывает положительное влияние на липидный профиль крови⁸.

Для СД 2 типа характерна липидная триада, то есть снижение уровня циркулирующих липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ) и мелких плотных частиц ЛПНП⁹.

Суглат® воздействует на все компоненты атерогенной дислипидемии. На фоне его применения повышался уровень ЛПВП и снижалась концентрация ЛПНП, а также ТГ^{8,10,11}.

В исследовании SPOTLIGHT продемонстрировано превосходство 24-недельной терапии ипраглифлозином над применением плацебо в виде значимого повышения уровня ХС-ЛПВП (+3,9 против -1,3 мг/дл) и снижения уровня ТГ (-23,6 против +7,6 мг/дл)¹⁰.

В другом исследовании через 12 недель лечения в группе ипраглифлозина статистически значимо сократилась концентрация ХС-ЛПНП (-4,3 мг/дл), в том числе их мелких плотных частиц (-1,3 мг/дл), по сравнению с контрольной группой (+9,7 и +2,8 мг/дл соответственно)⁸.

Преимуществом ипраглифлозина (Суглат®) является способность снижать массу тела, объем висцерального и эктопического жира¹².

Установлено, что на фоне терапии ипраглифлозином объем эпикардального жира уменьшался на 13%, площадь висцерального жира – на 10%¹².

Уменьшение объема и площади жировой ткани на фоне терапии ипраглифлозином (Суглат®) потенциально может снижать сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД 2 типа.

В исследовании PRIME-V ипраглифлозин по сравнению с метформином приводил к статистически значи-

мому уменьшению массы тела (-2,9 против -0,7 кг), ИМТ (-2,9 против -0,7 кг/м²) и окружности талии (-2,9 против -0,4 см) ($p < 0,001$)¹³. Снижение объема висцерального жира было значительно большим в группе ипраглифлозина, чем в группе метформина, – -12,1 против -3,7%. Кроме того, если в первой группе объем подкожного жира и общая площадь жировой ткани снизились, то в контрольной группе, наоборот, повысились – -7,0 и -8,0 против +2,2 и +0,4% соответственно.

Добавление ипраглифлозина (Суглат®) в дозе 50 мг к уже проводившейся терапии СД 2 типа также способствовало снижению массы тела – в среднем на 1,63 кг (при 95%-ном доверительном интервале -2,04–-1,22)⁶.

Кроме того, оценивалась динамика уровней инсулина натощак, лептина и индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) на фоне терапии ипраглифлозином (Суглат®). Так, через 12 недель у применявших ипраглифлозин уровень инсулина натощак снизился на 22%, значение HOMA-IR – на 19%, уровень лептина – на 22% от исходных¹². Способность препарата Суглат® улучшать показатели инсулина натощак, HOMA-IR и адипонектина также была продемонстрирована в исследовании PRIME-V¹³. Через 24 недели терапии ипраглифлози-

⁶ Elgebaly A., Abdelazeim N., Abdelazeim B., et al. Tolerability and efficacy of ipragliflozin in the management of inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2021; 129 (1): 56–72.

⁷ Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Uno S. Real-world evidence for long-term safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: final results of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (3): 373–387.

⁸ Bando Y., Tohyama H., Aoki K., et al. Ipragliflozin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 6: 1–7.

⁹ Feher M.D., Caslake M., Foxton J., et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15 (6): 395–399.

¹⁰ Kashiwagi A., Shiga T., Akiyama N., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol. Int.* 2015; 6: 104–116.

¹¹ Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I., et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr. J.* 2018; 65 (7): 693–705.

¹² Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017; 8 (4): 851–861.

¹³ Koshizaka M., Ishikawa K., Ishibashi R., et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: a prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (8): 1990–1995.



ном (Суглат®) значительно снизился уровень инсулина натощак (-18,6%), повысился уровень адипонектина (+6,1%) и уменьшились значения НОМА-IR (-17,1%) по сравнению с приемом метформина.

У лиц с СД 2 типа инсулинорезистентность, дисфункция жировой ткани, липотоксичность могут привести к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Установлено, что НАЖБП страдают порядка 40–45% больных СД 2 типа, а стеатоз печени имеет место у подавляющего большинства лиц с диабетом.

Суглат® приводит к выраженному уменьшению индекса стеатоза печени при СД 2 типа¹⁴. В исследовании STELLA-LONG TERM показано, что применение ипраглифлозина (Суглат®) всего в течение трех месяцев способствовало значимому снижению индекса стеатоза печени с 63,3 до 56,7. Через три месяца терапии у 20,5% пациентов отмечалась нормализация функции печени (по сывороточным уровням аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ)).

В другом исследовании с длительным периодом наблюдения (320 дней) установлена способность препарата Суглат® уменьшать признаки воспаления в печени у паци-

ентов с СД 2 типа и НАЖБП¹⁵. Терапия ипраглифлозином снижала активность печеночных ферментов: АЛТ – на 24 МЕ/л, АСТ – на 9 МЕ/л, гамма-глутамилтрансферазы – на 15 МЕ/л. Кроме того, индекс фиброза (Fibrosis-4) после лечения препаратом Суглат® снизился на 20,6%.

Еще одним достоинством препарата Суглат® является положительное влияние на артериальное давление. Так, у пациентов с СД 2 типа применение препарата Суглат® в виде моно- или комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами приводило к снижению АД^{3, 4, 10, 16–19}.

Сердечно-сосудистая безопасность ипраглифлозина (Суглат®) оценивалась в длительных исследованиях, в том числе в условиях реальной клинической практики. В частности, субанализ данных исследования STELLA-LONG TERM показал, что ипраглифлозин имеет приемлемую сердечно-сосудистую безопасность²⁰:

- ✓ частота сердечно-сосудистых событий на фоне терапии ипраглифлозином составила 0,21%;
- ✓ основных неблагоприятных сердечных событий (Major Adverse Cardiac Events – MACE) (сердечно-сосудистая смерть, нефаталь-

ный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) – 0,15%;

- ✓ MACE+ (плюс нестабильная стенокардия) – 0,18%;
- ✓ инфаркта миокарда – 0,05%;
- ✓ инсульта (в том числе транзиторной ишемической атаки) – 0,11%;
- ✓ госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) – 0,01% (1 пациент);
- ✓ фибрилляции предсердий – 0,01%.

Важно, что при увеличении дозы ипраглифлозина и длительности лечения частота сердечно-сосудистых событий не возростала.

В многоцентровом наблюдательном исследовании CDV-REAL 2 анализировались данные регистров Японии, Южной Кореи, Сингапура, Израиля, Канады и Австралии²¹ с целью сравнить сердечно-сосудистые события на фоне применения НГЛТ-2 и других сахароснижающих препаратов. Пациенты получали различные ингибиторы НГЛТ-2, 8,3% из них – ипраглифлозин.

Согласно данным регистров Японии и Южной Кореи, при использовании ипраглифлозина риск общей смертности снижался на 44%.

В целом результаты исследования CDV-REAL 2 продемонстрировали, что все ингибиторы НГЛТ-2 связаны с более низким риском смерти и развития СН^{21, 22}.

¹⁴ Tabuchi H., Maegawa H., Tobe K., et al. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr. J.* 2019; 66 (1): 31–41.

¹⁵ Ohki T., Isogawa A., Toda N., Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin. Drug Investig.* 2016; 36 (4): 313–319.

¹⁶ Lu C.-H., Min K.W., Chuang L.-M., et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7 (3): 366–373.

¹⁷ Kashiwagi A., Isaka H., Kawano H., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in combination with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alone – DAYLIGHT Study. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2014; 42 (12): 941–957.

¹⁸ Han K.-A., Chon S., Chung C.H., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (10): 2408–2415.

¹⁹ Ishihara H., Yamaguchi S., Nakao I., et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (12): 1207–1216.

²⁰ Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., et al. Safety and efficacy of ipragliflozin in elderly versus non-elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (4): 327–336.

²¹ Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S., et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (23): 2628–2639.

²² Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136 (3): 249–259.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

Согласно данным трехлетнего постмаркетингового наблюдения за пациентами в реальной клинической практике, терапия препаратом Суглат® сопровождалась низкой частотой развития нежелательных явлений¹⁸. Риск переломов и ампутаций нижних конечностей на фоне лечения ипраглифлозином не повышался.

В 2019 г. представитель группы ингибиторов НГЛТ-2 ипраглифлозин (препарат Суглат®, компания Astellas) был одобрен Минздравом России для лечения пациентов с СД 2 типа (регистрационное удостоверение ЛП-005535 от 22.05.2019).

С 2019 г. Суглат® (50 мг) включен в клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной

медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Решением комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов от 07.11.2019 Суглат® рекомендован для включения в перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также обеспечения необходимыми лекарственными средствами с 2021 г.

Настоящее и будущее для пациентов с диабетической болезнью почек

Согласно экспертной оценке Международной федерации диабета, представленной Миной Шамхаловой, д.м.н., профессором, заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, в 2021 г. насчитывалось 537 млн больных диабетом, при этом 90% из них с СД 2 типа²³.

Как известно, течение СД 2 типа сопровождается развитием микро- и макрососудистых осложнений. Одним из наиболее распространенных микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа признана хроническая болезнь почек (ХБП). Учитывая, что ХБП может развиваться у двух из пяти лиц с СД 2 типа, число пациентов с этим осложнением в 2021 г. составляло порядка 185 млн.

По данным федерального регистра пациентов с СД, распространенность в Российской Федерации диабетической болезни почек при СД 1 типа в 2021 г. достигла 26%, а при СД 2 типа – 18,4%²⁴. Процент доку-

ментирования диагноза ХБП остается неоптимальным для всех стадий. В исследовании VNDS-9 показано, что у 50% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа имеют место микро- и макрососудистые осложнения, более чем у 20% из них отмечаются признаки ХБП (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или патологической альбуминурии)²⁵.

Своевременная диагностика заболевания не может быть осуществлена без программы скрининга и оценки факторов риска у лиц из групп высокого риска. Это имеет огромное значение, поскольку ХБП считается независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти, при этом на более поздних стадиях ХБП преобладает риск, не связанный с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями²⁶.

Развитие и прогрессирование диабетической болезни почек представляют собой сложный механизм, обусловленный серией неупорядоченных метаболиче-



Профессор, д.м.н.
М.Ш. Шамхалова

ских, гемодинамических, воспалительных и фиброзных процессов, инициируемых гипергликемией и генетической предрасположенностью²⁷. Нисходящие эффекты, вызванные этими нарушениями, способствуют высвобождению провоспалительных и профибротических медиаторов наряду с эпигенетическими изменениями, что приводит к экспансии внеклеточного матрикса, гипертрофии и пролиферации клеток, развитию гломерулосклероза, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, лежащих в основе развития и прогрессирования ХБП. Дополнительными факторами риска на поздних стадиях ХБП являются анемия и гипоксемия. Под

²³ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 2021.

²⁴ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–221.

²⁵ Bonora E., Trombetta M., Dauriz M., et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. BMJ Open. Diabetes Res. Care. 2020; 8 (1): e001549.

²⁶ Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74 (14): 1823–1838.

²⁷ Tuttle K.R., Agarwal R., Alpers C.E., et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. Kidney Int. 2022; 102 (2): 248–260.



влиянием хронической тканевой гипоксии в подоцитах и эпителиальных клетках проксимальных канальцев экспрессируется ядерный транскрипционный фактор $\text{NF-}\kappa\text{B}$, который запускает внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к эпителиально-мезенхимальной трансформации этих клеток в клетки профибротического фенотипа и ускоряющие процессы склеротического повреждения клубочков и тубулоинтерстициальной ткани.

В связи со сказанным ранее при выборе сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа необходимо отдавать предпочтение препаратам с доказанным нефропротективным эффектом²⁸. Особого внимания среди них заслуживают ингибиторы НГЛТ-2, которые помимо успешного контроля гликемии положительно влияют на функцию почек у больных СД 2 типа и ХБП как с альбуминурией, так и без альбуминурии.

В рекомендациях ADA 2022 г. указано, что пациентам с ХБП и альбуминурией (≥ 200 мг/г), а также без альбуминурии (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) предпочтительно назначать ингибиторы НГЛТ-2 с доказанным снижением риска прогрессирования ХБП по первичной почечной конечной точке или ингибиторы НГЛТ-2 с доказательствами снижения риска прогрессирования ХБП в исследованиях с сердечно-сосудистыми конечными точками. В случае противопоказаний или их непереносимости выбор делается в пользу агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида²⁹.

В российских клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа» 2022 г. применение ингибиторов НГЛТ-2 рекомендовано у пациентов с СД 2 типа и ХБП

с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

В 2022 г. международный консорциум Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) представил обновленную версию рекомендаций по лечению пациентов с СД и ХБП³⁰. Впервые была отмечена возможность назначать ингибиторы НГЛТ-2 пациентам с СД 2 типа и ХБП с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м². В целом для улучшения исходов у пациентов с диабетом и ХБП показан комплексный подход.

Результаты ряда исследований, таких как CREDENCE, DAPA-CKD, SCORED, свидетельствуют о том, что ингибиторы НГЛТ-2 способны тормозить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии и отсрочить начало заместительной почечной терапии^{16,31}.

С учетом благоприятных почечных эффектов особого внимания среди ингибиторов НГЛТ-2 заслуживает ипраглифлозин (Суглат®).

Несомненный интерес представляют результаты исследования в отношении длительного влияния ипраглифлозина на функцию почек у пациентов с СД 2 типа¹⁶. В данном проспективном многоцентровом исследовании приняли участие 704 пациента с СД 2 типа из 33 центров Японии.

В зависимости от наличия и степени нарушения функции почек пациентов разделили на четыре группы: группу с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (n = 135), группу с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м² (n = 201), группу с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м²

(n = 40), группу с рСКФ ≥ 30 и < 45 мл/мин/1,73 м² (n = 14). Пациенты получали терапию ипраглифлозином (Суглат®) в дозе 50 мг/сут. Длительность исследования составила 104 недели.

В группах с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² в первые четыре недели терапии препаратом Суглат® наблюдалось статистически значимое снижение рСКФ с последующей стабилизацией на достигнутом уровне до 104-й недели, что свидетельствовало об уменьшении патологической почечной гиперfiltrации, которая может быть причиной более быстрого, чем при исходной нормофильтрации, ухудшения функции почек. В группе с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² отмечалось некоторое повышение фильтрационной функции почек на 36-й и 52-й неделях. В группе с рСКФ ≥ 30 и < 45 мл/мин/1,73 м² изменений не выявлено.

У пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² соотношение «альбумин/креатинин» значительно снизилось относительно базальных значений после 52-й недели. Тенденция к уменьшению соотношения «альбумин/креатинин» наблюдалась у лиц с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м². Было установлено, что у пациентов с ХБП без протеинурии имел место более низкий риск прогрессирования ХБП, чем у больных с протеинурией.

Ожидается, что снижение HbA_{1c} коррелировало со степенью нарушения функции почек и исходным уровнем HbA_{1c} . Наиболее значимое улучшение гликемического контроля отмечалось у пациентов с исходной рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

У пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при исходном уровне HbA_{1c} $7,40 \pm 0,95\%$ применение ипраглифлозина сопровождалось

²⁸ Stanton R.C. Frontiers in diabetic kidney disease: introduction. Am. J. Kidney Dis. 2014; 63 (2 Suppl. 2): S1–2.

²⁹ American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S175–S185.

³⁰ KDIGO 2022. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease, 2022 // https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf.

³¹ Wilding J.P.H., Evans M., Fernando K., et al. The place and value of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the evolving treatment paradigm for type 2 diabetes mellitus: a narrative review. Diabetes Ther. 2022; 13 (5): 847–872.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

значимым, но не чрезмерным снижением данного показателя контроля.

Положительное влияние ипраглифлозина на ИМТ не зависело от функции почек. Уменьшение ИМТ, особенно выраженное в начале терапии, отмечалось во всех четырех группах. На основании полученных результатов авторы исследования сделали следующие выводы:

- Суглат® снижает рСКФ и корректирует гиперфильтрацию у пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², при этом значимое снижение отмечается только в начале терапии (первые четыре недели) с последующей стабилизацией в течение всего периода наблюдения;
- у пациентов с рСКФ ≥ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м² Суглат® способствует стабилизации функции почек в течение длительного периода времени;
- Суглат® ассоциируется со значимым уменьшением альбуминурии у пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²;
- Суглат® можно безопасно применять в течение длительного времени для лечения СД 2 типа у лиц с патологией почек.

Важное значение имеют данные субанализа пострегистрационного трехлетнего исследования STELLA-LONG TERM, в котором оценивались эффективность и безопасность ипраглифлозина у пациентов с СД 2 типа и почечной не-

достаточностью³². В исследовании принял участие 11 051 пациент, у 5783 из которых рСКФ составляла 60 мл/мин/1,73 м² и более.

Анализируемая группа была разделена на четыре подгруппы: подгруппа с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², подгруппа с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м², подгруппа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м², подгруппа с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м².

Согласно данным исследования, в условиях рутинной клинической практики добавление к терапии СД 2 типа ипраглифлозина способствовало значимому улучшению гликемического контроля (по уровням HbA1c и глюкозы плазмы натощак) независимо функции почек. Наиболее выраженное снижение уровня HbA1c отмечалось у пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м².

Кроме того, за период наблюдения существенно уменьшилась масса тела пациентов. В течение трех лет последовательное снижение массы тела наблюдалось во всех подгруппах.

В отношении фильтрационной функции почек значимое снижение рСКФ через месяц от начала терапии зафиксировано у пациентов с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² и пациентов с рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м². Вместе с тем у лиц с исходно низкой рСКФ ее значения значимо повысились через три месяца терапии препаратом Суглат® и продолжали увеличиваться в дальнейшем.

Во всех подгруппах частота нежелательных явлений была сопоставимой. Среди наиболее частых отмечено уменьшение объема жидкости и дегидратации. Это зафиксировано у 2,42% пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и 4,16% пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

В этих же группах среди редких нежелательных явлений указаны инфекции мочевыводящих путей (1,80 и 1,86% соответственно) и генитальные инфекции (1,54 и 1,31% соответственно). Частота сердечно-сосудистых заболеваний в группах составила 0,64 и 0,77%, цереброваскулярных – 0,54 и 0,66% соответственно.

Длительное (до трех лет) использование ипраглифлозина в терапии СД 2 типа показало:

- устойчивое улучшение показателей HbA1c в разных подгруппах рСКФ, однако степень улучшения была наименьшей при сниженной функции почек;
- положительную динамику массы тела во всех подгруппах;
- одинаковую частоту нежелательных явлений во всех подгруппах;
- улучшение функции почек у пациентов с исходно сниженной рСКФ в течение трех лет терапии ипраглифлозином.

Таким образом, применение препарата Суглат® у лиц с СД 2 типа и ХБП представляется весьма перспективным.

Присуждение Нобелевской премии за описание механизма клеточного ответа на гипоксию. Активация гипоксией-индуцированного фактора – новый инновационный метод терапии анемии при хронической болезни почек

Свое выступление Евгений Викторович ШУТОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель Межклубного

нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», сфокусировал на открытии механизма активации гипоксией-индуцированного фактора (HIF), а также на эффективности и безопасности лекарственного препарата нового класса – ингибитора про-



Профессор, д.м.н.
Е.В. Шутков

³² Tobe K., Maegawa H., Nakamura I., Uno S. Safety and effectiveness of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM). Diabetol. Int. 2020; 12 (2): 181–196.



лилгидроксилазы – фермента, разрушающего гипоксией-индуцированный фактор (HIF-PH), роксадустата (Эврензо) для терапии анемии при ХБП.

Анемия – частое осложнение ХБП. Ее распространенность резко возрастает по мере снижения СКФ.

В течение последних 30 лет для коррекции анемии при ХБП применяются препараты железа, эритропоэтин-стимулирующие средства (ЭСС) и гемотрансфузии. Однако использование большинства из этих вариантов терапии у пациентов с ХБП ограничено из-за наличия хронического воспаления, повышения уровня гепсидина, необходимости посещать стационар и делать инъекции.

Актуальность проблемы поиска новых терапевтических опций также обусловлена развитием резистентности к ЭСС, по причине которой у 10–20% пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью уровень гемоглобина (Hb) составляет менее 100 г/л. Преодоление резистентности за счет увеличения доз железа и ЭСС приводит к увеличению сердечно-сосудистых осложнений.

До настоящего времени остается открытым вопрос о целевых уровнях ферритина и насыщения трансферрина.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения декларируют, что риск перегрузки железом возникает при концентрациях ферритина в сыворотке крови более 200 нг/мл у мужчин и более 150 нг/мл у женщин³³.

В рекомендациях большинства стран (KDIGO, ERBP, KDOQI, NICE и др.), за исключением Японии, утверждается, что уровень железа у пациентов с ХБП должен быть выше. Именно поэтому тенденция к увеличению применяемых доз железа сохраняется.

Между тем повышенные уровни ферритина ассоциируются с серьезными побочными эффектами.

Так, в США, где в последние годы применяются высокие дозы железа, отмечается рост госпитализаций больных, получавших диализ³⁴.

Установлена прямая зависимость между дозой вводимого внутривенно железа и уровнем общей и сердечно-сосудистой смертности³⁵.

В исследовании AURORA с участием 2776 пациентов с ХПН, регулярно получавших гемодиализ/гемофильтрацию, повышенные уровни ферритина и трансферрина были значимыми и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин³⁶.

Как следствие, возникла острая необходимость в создании и внедрении новых препаратов для лечения анемии.

Описание механизма клеточного ответа на гипоксию и роли индуцируемого гипоксией фактора, за которое W. Kaelin, G. Semenza и P. Ratcliffe получили Нобелевскую премию в 2019 г., стало ключевым для разработки инновационных подходов к лечению целого

спектра заболеваний, в том числе анемии.

Активация HIF происходит при сниженном уровне кислорода^{37, 38}. Основной молекулярный механизм обнаружения парциального давления кислорода и ответа на гипоксию в клетках связан с HIF-пролилгидроксилазами (HIF-PH). Снижение активности HIF-PH предотвращает деградацию индуцируемого гипоксией фактора α (HIF- α), вызывая транскрипцию гена эритропоэтина и других генов, отвечающих за индукцию эритропоэза.

Первым пероральным препаратом класса ингибиторов HIF-PH, одобренным для пациентов, страдающих анемией при хронической болезни почек, стал роксадустат.

Роксадустат (7-фенил-гидрокси-1-метил-изохинолин-3-карбонил-глицин) выпускается в России под торговым названием Эврензо. Ингибирование HIF-PH обуславливает увеличение выработки гемоглобина и эритроцитов.

Через 30 лет после внедрения ЭСС для лечения анемии появился препарат нового класса – Эврензо. Он одобрен к применению в Китае, Японии, Великобритании, странах Европейского союза и России.

Эврензо через активацию HIF запускает скоординированный эритропоэтический ответ: увеличивается выработка мембранного транспортного белка 1 ионов железа (Divalent Metal Transporter 1 – DMT-1), снижается выработка гепсидина, увеличивается количество рецепторов трансферрина,

³³ World Health Organization (WHO). Iron Deficiency Anaemia: Assessment Prevention and Control A Guide for Programme Managers. Geneva, 2013.

³⁴ Fishbane S., Mathew A.T., Wanchoo R. Intravenous iron exposure and outcomes in patients on hemodialysis. CJASN. 2014; 9 (11): 1837–1839.

³⁵ Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J., et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16 (10): 3070–3080.

³⁶ Fellstro B. Assessment of risk factor for cardiovascular events and mortality in dialysis patients in the AURORA study. A retrospective analysis. ERA-EDTA, 2021: MO543.

³⁷ Locatelli F., Fishbane S., Block G.A., Macdougall I.C. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. Am. J. Nephrol. 2017; 45 (3): 187–199.

³⁸ Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2004; 5 (5): 343–354.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

рецепторов эритропоэтина, синтез эритропоэтина. Через активацию HIF препарат повышает доступность железа и стимулирует эритропоэз.

Была проведена масштабная программа исследований фазы III, в которых приняли участие 9600 пациентов с ХБП и анемией. Эффективность и безопасность роксадустата (Эврензо) оценивали у пациентов, не получавших диализ, а также у находившихся на инцидентном диализе или на стабильном диализе³⁹⁻⁴³.

В 2021 г. были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности роксадустата по сравнению с плацебо у пациентов с анемией при ХБП С3-5 не на диализе, в котором принял участие профессор Е.В. Шутов с коллегами³⁹. Роксадустат оказался эффективнее плацебо в достижении и поддержании уровня гемоглобина при меньшем риске проведения спасающей терапии. Что касается вторичных точек эффективности, то у получавших роксадустат быстрее и более значительно повышался средний уровень гемоглобина, снижались уровни общего холестерина и ХС-ЛПНП, ферритина, гепсидина, увеличивался уровень растворимых рецепторов трансферрина.

В исследованиях ALPS, ANDES и OLYMPUS препарат Эврензо продемонстрировал эффективность в отношении достижения и поддержания целевого уровня

В ряде исследований было подтверждено, что Эврензо эффективен для коррекции анемии при ХБП независимо от уровня воспаления

Нб у недиализных пациентов⁴³. При этом доза оставалась стабильной в течение двух лет.

Эффективность и безопасность роксадустата (Эврензо) по сравнению с дарбэпоэтином α у недиализных пациентов с анемией при ХБП С3-5 оценивались в исследовании DOLOMITES⁴². Эврензо показал сопоставимую с дарбэпоэтином α эффективность в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина.

Результаты трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III у пациентов с анемией при ХБП С3-5 были сопоставлены с результатами открытого исследования роксадустата и дарбэпоэтина α в той же популяции⁴³.

Всего были рандомизированы 4886 пациентов.

Установлено, что в Европе, США и других странах у пациентов с анемией при ХБП С3-5 роксадустат был более эффективным, чем плацебо, в коррекции уровня гемоглобина. Роксадустат продемонстрировал аналогичную с дарбэпоэтином α способность корректировать уровень гемоглобина, а также превосходил дарбэпоэтин α в отношении уровня гемоглобинового ответа без спасающей терапии.

Ряд исследований фазы III были посвящены сравнительной оценке эффективности и безопасности Эврензо и ЭСС

у больных на диализе⁴⁰. Согласно объединенным данным, Эврензо сопоставим с ЭСС в достижении и поддержании целевого уровня Нб. Так, в динамике средний уровень Нб был аналогичным на фоне терапии Эврензо и ЭСС как у пациентов на инцидентном диализе, так и у пациентов на стабильном диализе, которые получали ЭСС.

Установлены и другие преимущества Эврензо перед ЭСС. Так, препарат Эврензо снижал частоту переливания эритроцитарной массы и уровень гепсидина у пациентов на стабильном диализе. Эврензо сокращал потребность во внутривенных препаратах железа у недиализных пациентов и пациентов на инцидентном диализе^{40, 42, 43}.

В ряде исследований было подтверждено, что Эврензо эффективен для коррекции анемии при ХБП независимо от уровня воспаления. Требования к дозе роксадустата были одинаковыми у пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) выше нормы и в пределах нормы. Напротив, дозы эпоэтина α были выше у лиц с исходно большим уровнем СРБ, чем у лиц с нормальным уровнем СРБ, для поддержания аналогичных уровней гемоглобина. Разница между группами составила -15,1 МЕ/кг ($p = 0,0088$).

³⁹ Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1629–1639.

⁴⁰ European Medicines Agency. Evrenzo. Assessment Report, 2021 // https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf.

⁴¹ Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Rep.* 2020; 6 (3): 624–635.

⁴² Barratt J., Andric B., Tataradze A., et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

⁴³ Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.



Проведены исследования фазы III по оценке сердечно-сосудистой безопасности препарата Эврензо. В частности, в исследовании DOLOMITES безопасность Эврензо была сопоставима с безопасностью дарбэпоэтина α в отношении достижения МАСЕ (инфаркт миокарда, инсульт, общая смертность), МАСЕ+ (застойная сердечная недостаточность или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) и смертности от любых причин (СЛП) у недиализных пациентов⁴². Эврензо продемонстрировал сопоставимый с ЭСС профиль сердечно-сосудистой безопасности по МАСЕ, МАСЕ+, СЛП и количеству нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, у находившихся на инцидентном диализе пациентов⁴⁴.

Эврензо – первый ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России. Препарат Эврензо следует принимать три раза в неделю. Пациенты сами могут выбрать дни, которые им подходят. Каждую неделю повторный прием осуществляется в один и тот же день.

Безусловно, анемия считается важным осложнением ХБП. По словам профессора Е.В. Шуто-

« Эврензо – первый ингибитор HIF-PH, зарегистрированный в России. Препарат Эврензо следует принимать три раза в неделю.

Пациенты сами могут выбрать дни, которые им подходят. Каждую неделю повторный прием осуществляется в один и тот же день »

ва, порядка 50% недиализных пациентов с ХБП страдают ренальной анемией и зачастую не получают необходимого лечения. Ингибиторы HIF-PH – новый класс препаратов для перорального приема с простым способом дозирования – могут быть клинически значимы для пациентов с ХБП С3–5.

К преимуществам роксадустата относятся:

- ✓ снижение уровня гепсидина;
- ✓ увеличение мобилизации эндогенных запасов железа;
- ✓ хорошая эффективность независимо от наличия воспаления;
- ✓ снижение уровня холестерина.

Завершая выступление, профессор Е.В. Шутов подчеркнул, что в настоящее время проводятся экспериментальные работы в отношении эффектов ингибиторов HIF-PH вне анемии.

Так, получены данные о том, что ингибиторы HIF-PH могут сокращать реабсорбцию глюкозы в почках из-за уменьшения экспрессии НГЛТ-2. Активация HIF может способствовать снижению массы тела, жировой ткани, уровня холестерина и, как следствие, коррекции гипертензии, улучшению диастолической и систолической функций сердца, уменьшению гипертрофии и фиброза миокарда.

В исследовании P. Wing и соавт. (2021 г.) продемонстрирована способность роксадустата снижать экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 и ингибировать проникновение и репликацию SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких через HIF-1 α -зависимый путь⁴⁵.

Заключение

Подводя итог, председатель симпозиума профессор А.М. Мкртумян отметил, что на сегодняшний день существует клиническая потребность в сдерживании развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД 2 типа. В связи с этим особого внимания заслуживают два препарата компании Astellas – представитель

класса ингибиторов НГЛТ-2 ипраглифлозин (Суглат®) и представитель нового класса ингибиторов HIF-PH роксадустат (Эврензо).

Помимо сахароснижающего действия ипраглифлозин (Суглат®) замедляет темпы снижения рСКФ и уменьшает выраженность альбуминурии, АД. Он также эффективен в отношении всех компонентов метаболического

синдрома. Препарат может быть востребован у пациентов с кардиоренальными рисками, а также с уже развившимися сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

Роксадустат (Эврензо) может стать новым стандартом терапии анемии при ХБП вследствие хорошей изученности и простого способа применения. 🌐

⁴⁴ Barratt J, Sulowicz W, Schömig M., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv. Ther.* 2021; 38 (10): 5345–5360.

⁴⁵ Wing P.A.C., Keeley T.P., Zhuang X., et al. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells. *Cell Rep.* 2021; 35 (3): 109020.