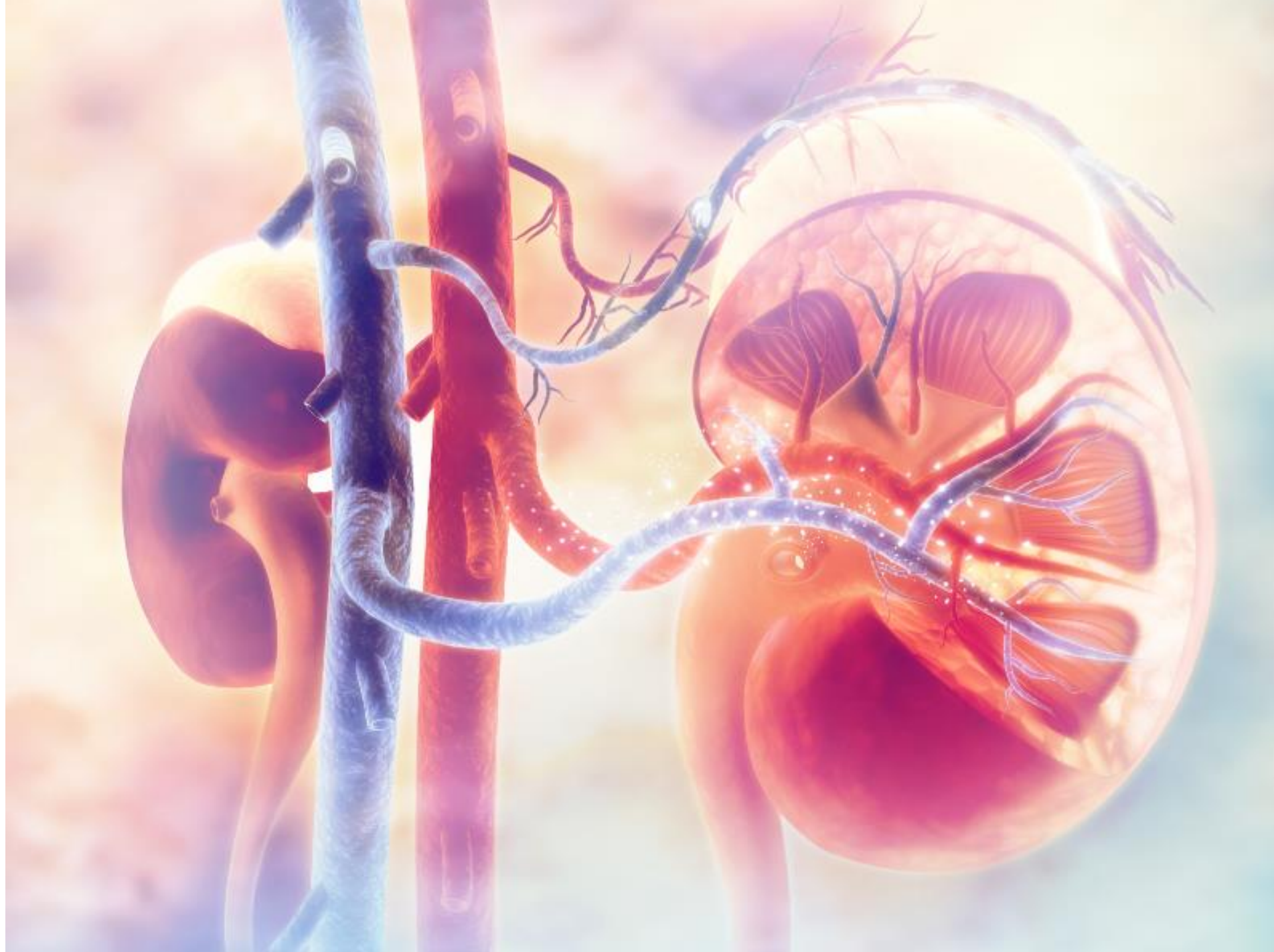




РОСТОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

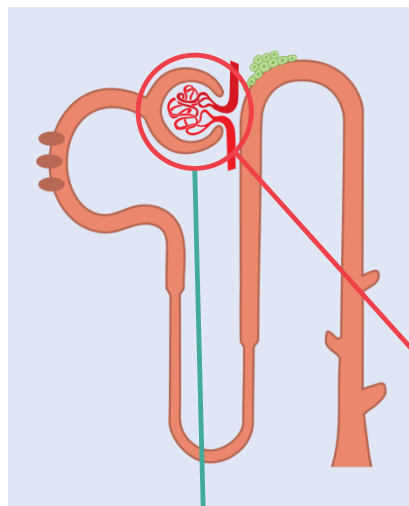
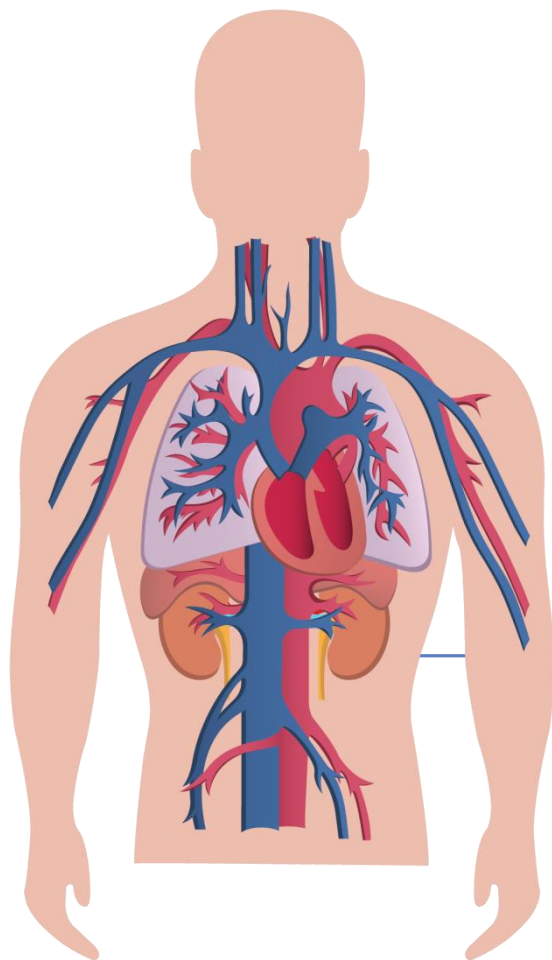
## Современная тактика ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взгляд нефролога

Батюшин Михаил Михайлович –  
профессор кафедры внутренних  
болезней №2, заведующий  
нефрологическим отделением  
РостГМУ, главный нефролог СКФО



# Общая информация о почках

Какой орган весит менее 1% Вашего тела и потребляет 25% кислорода, содержащегося в Вашем организме?



В одной почке содержится ~1 миллион нефронов.

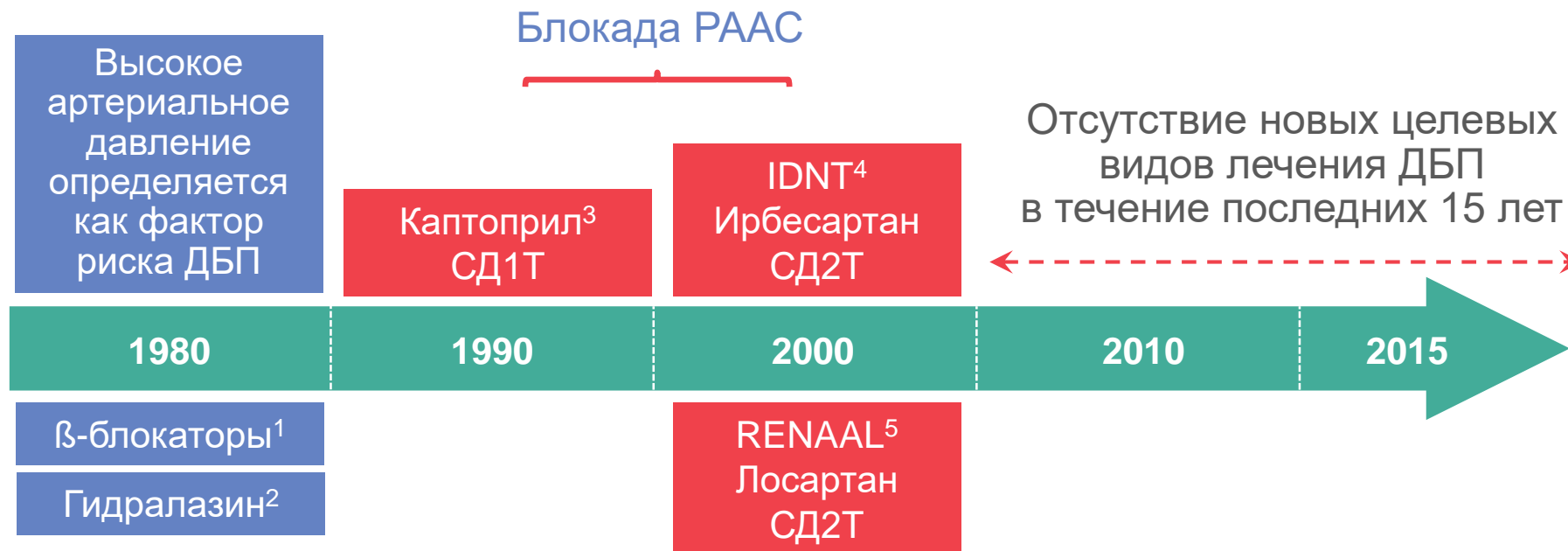


В развернутом состоянии клубочковые капилляры покрыли бы расстояние около 20 км, что составляет длину Манхэттена.

Общая площадь фильтрации в почках составляет 6000 см<sup>2</sup>, приблизительно площадь 47-дюймового телевизора.



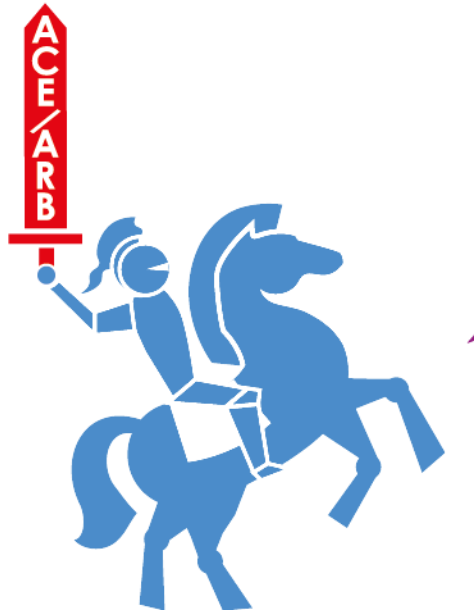
# Нереализованная потребность медицины в отношении диабетической болезни почек



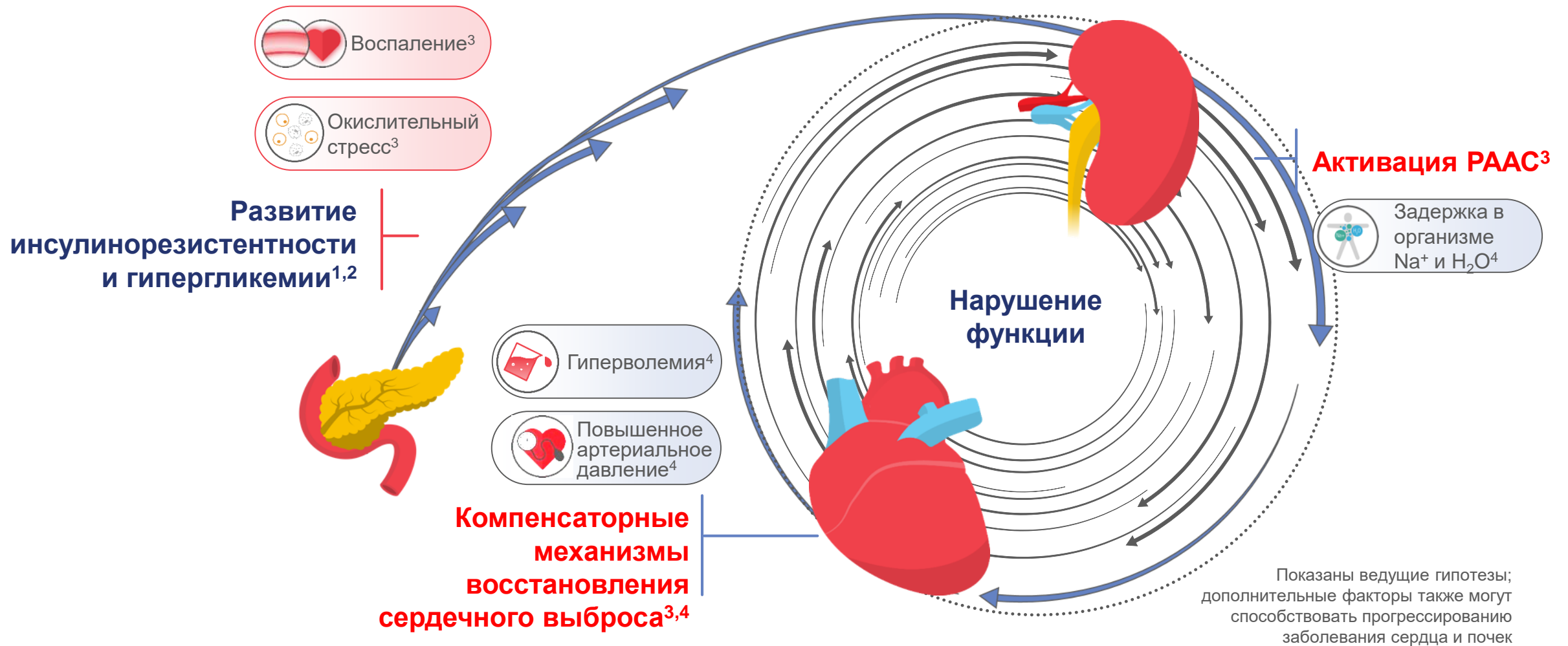
IDNT, исследование ирбесартана при нефропатии сахарного диабета 2-го типа; RENAAL, сокращение конечных точек ИНСД с помощью антагониста рецепторов ангиотензина II – лосартана, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Mogensen CE et al. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:685; 2. Parving HH et al. *Lancet* 1983;1:1175  
3. Lewis EJ et al. *N Engl J Med.* 1993;329:1456;  
Lewis EJ et al. *N Engl J Med* 2001;345:851; 5. Brenner BM et al. *N Engl J Med.* 2001;345:861

# Нереализованная потребность медицины в отношении диабетической болезни почек (ДБП)



# Сложное и многофакторное взаимодействие между сердцем и почками



РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

1. DeFronzo et al. Diabetes 2009;58:773–95. 2. Marwick et al. J Am Col Cardiol 2018;71:339–51. 3. McCullough et al. Contrib Nephrol 2013;182:82–98. 4. Ronco et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527–39.



# Прогрессирующий процесс повреждения сердца и почек

## Сердечная недостаточность

Сердце не в состоянии обеспечивать метаболические потребности и не способно выдерживать системный венозный возврат крови<sup>1,2</sup>

## Активация РААС<sup>1,2</sup>

Задержка в организме  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}_2\text{O}$

Вазоконстрикция

## Компенсаторные механизмы восстановления сердечного выброса

Повышенное венозное давление<sup>3</sup>

Активация симпатической нервной системы<sup>1-3</sup>

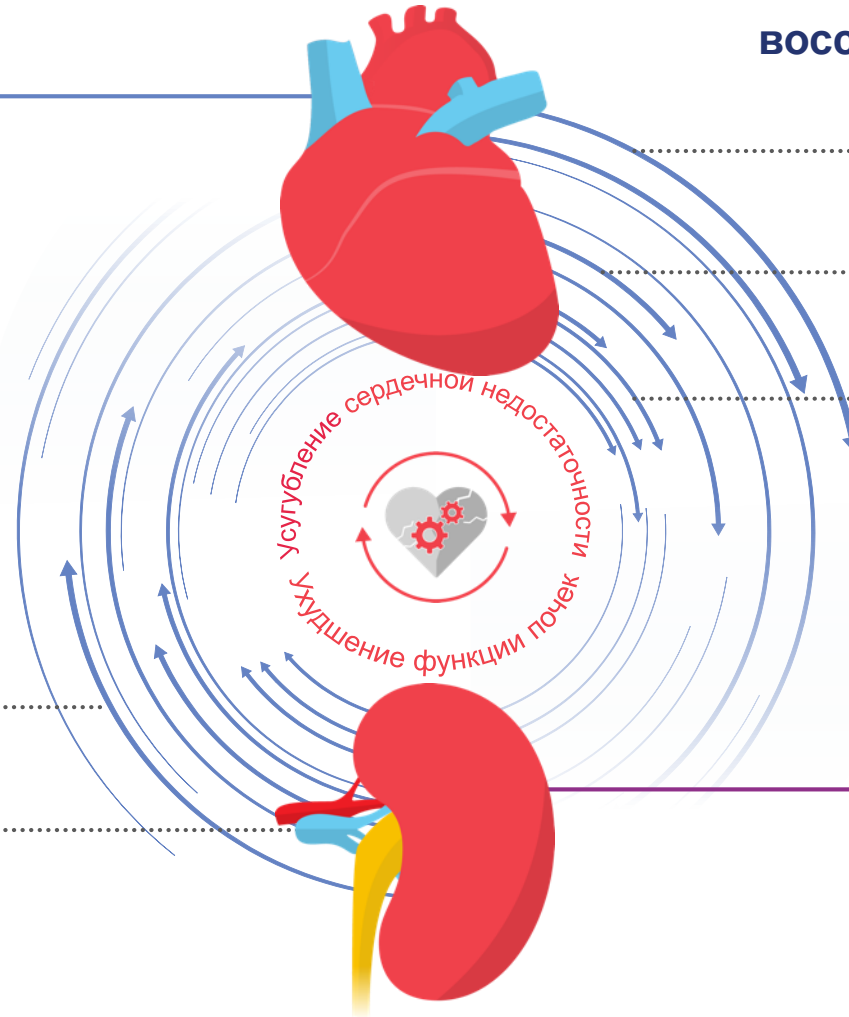
Натрийурез<sup>3</sup>

## Поражение почек<sup>3</sup>

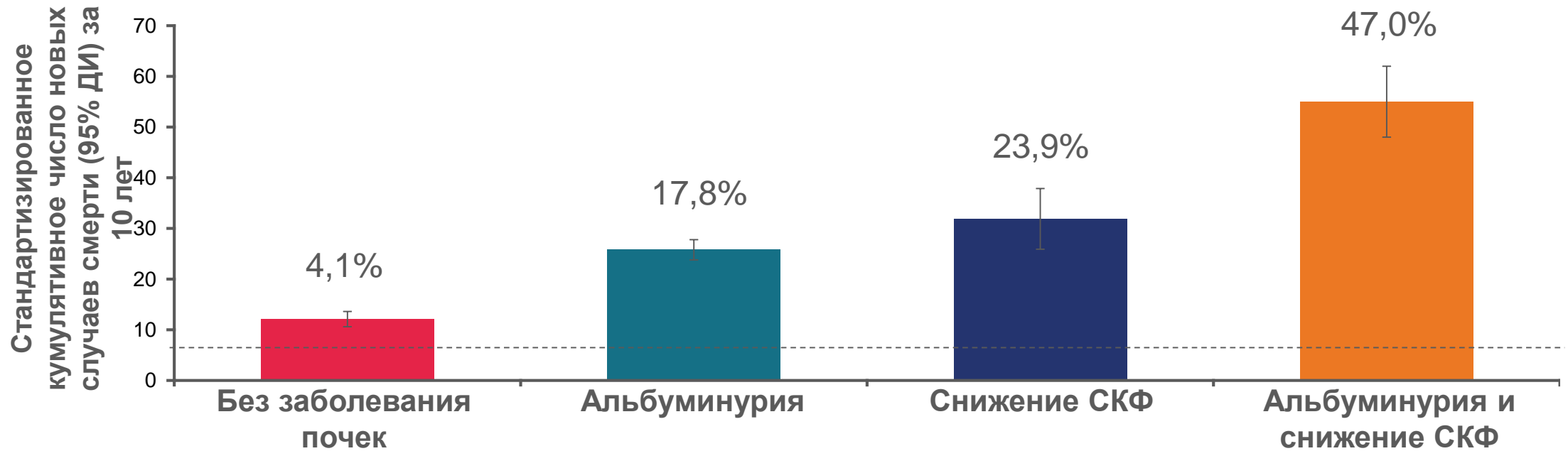
Гипоперфузия

Апоптоз

Фиброз



# Сочетание СД2 и ХБП повышает риск смерти<sup>1</sup>



- Пунктиром отмечена смертность среди людей без сахарного диабета или патологии почек (контрольная группа)
- Числа над столбцами указывают на разницу в показателе смертности относительно контрольной группы

СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП- хроническая болезнь почек.

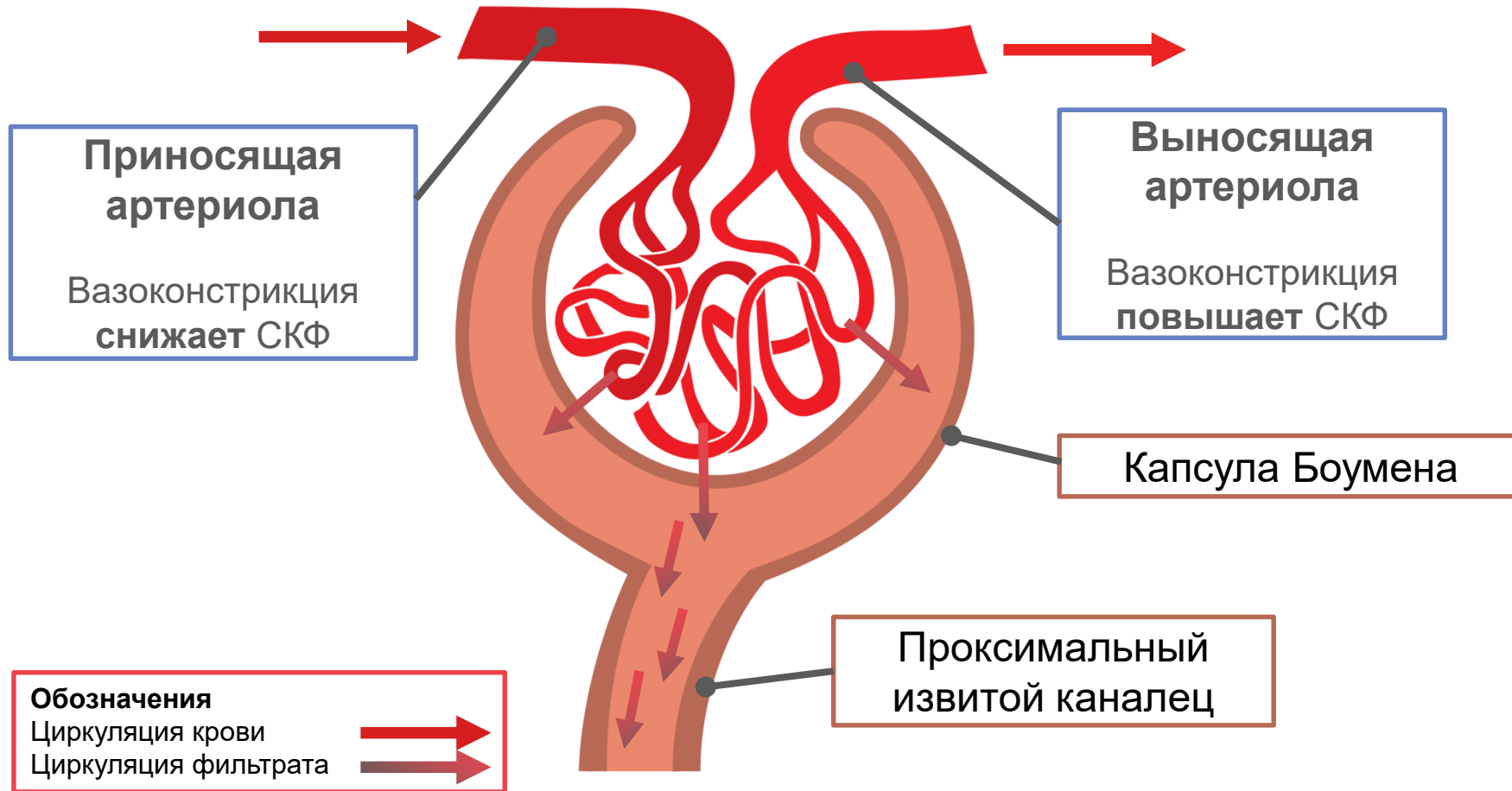
1. Afkarian et al. J Am Soc Nephrol 2013;24:302–8.

Принцип действия

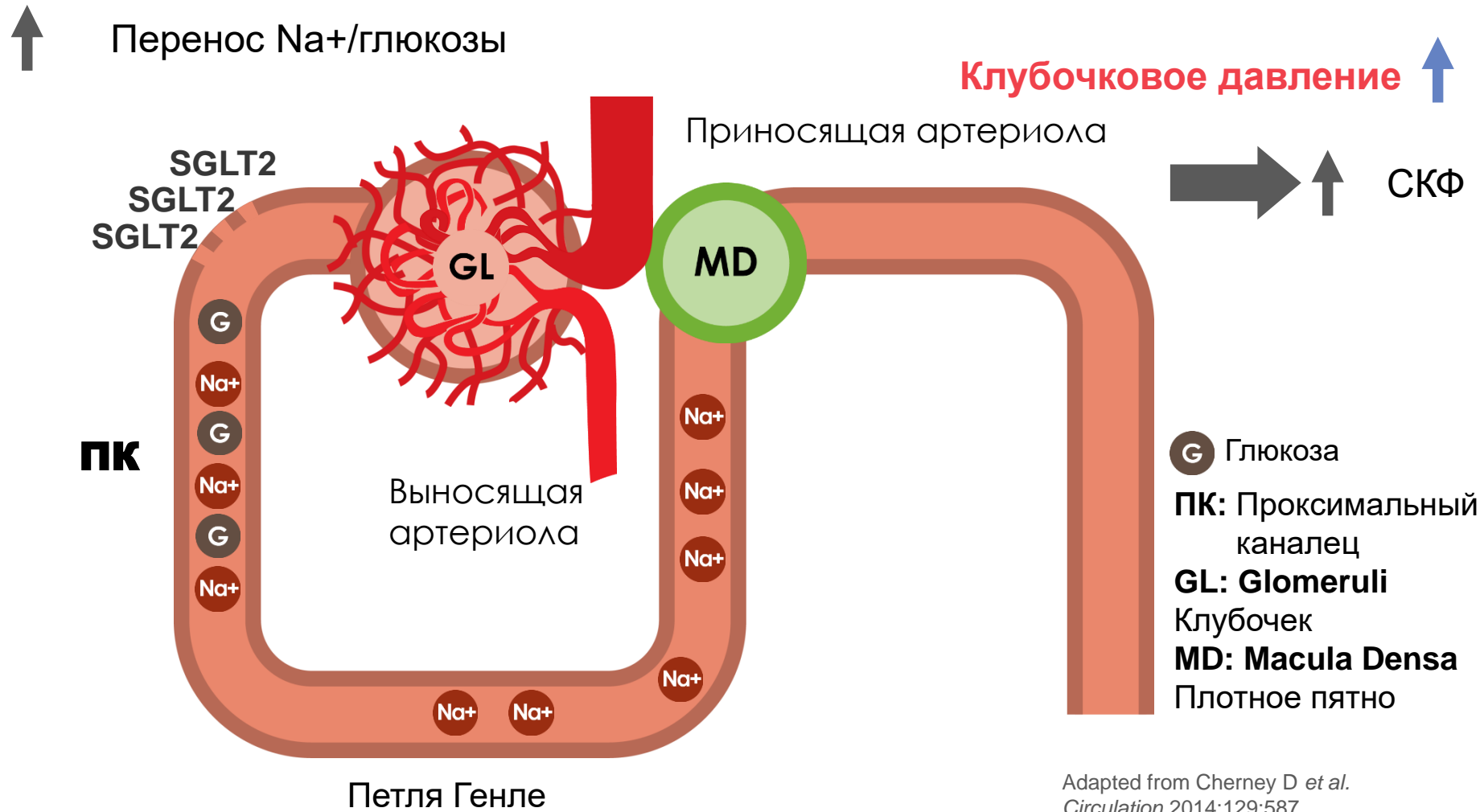
-



# Анатомия и физиология почек



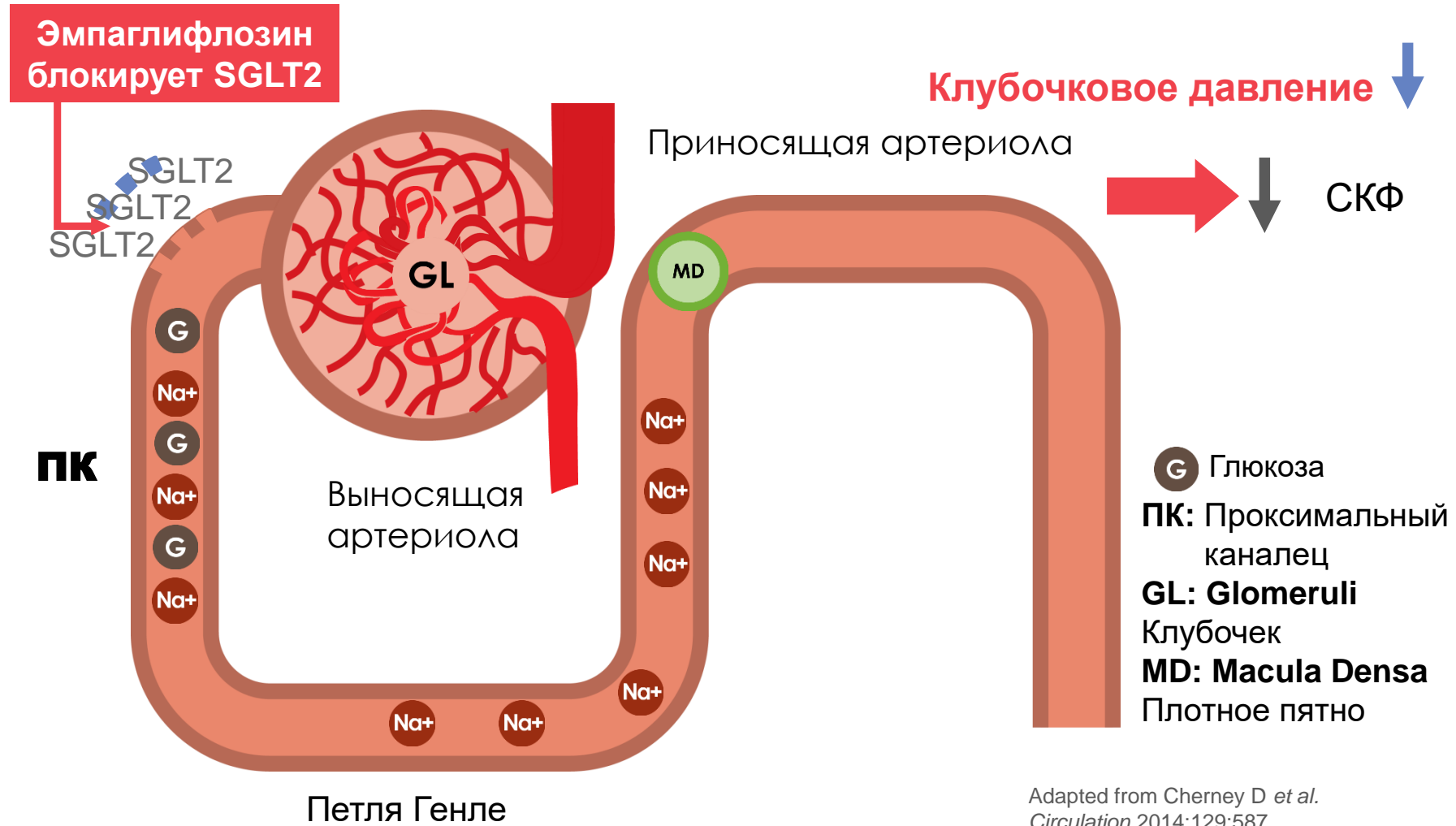
# Диабет вызывает клубочковую гипертензию



Adapted from Cherney D *et al.*  
*Circulation* 2014;129:587

## Почечная гемодинамика при гипергликемии

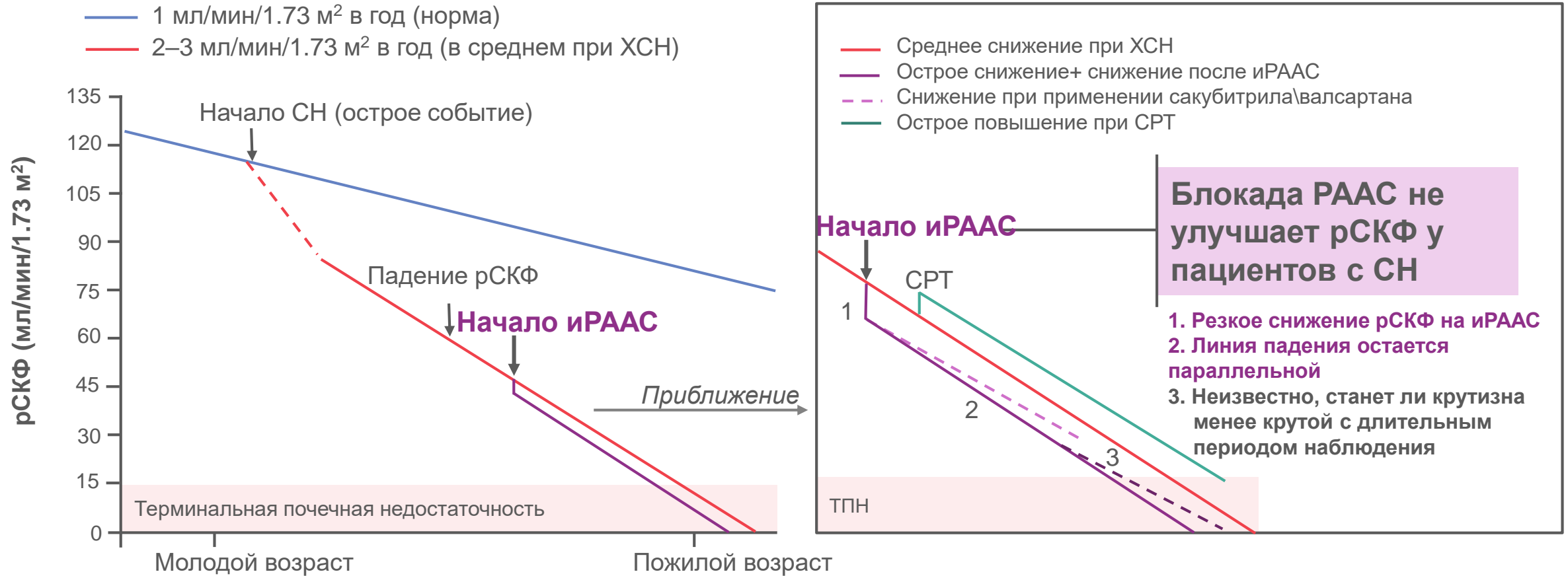
# Эмпаглифлозин снижает внутриклубочковое давление



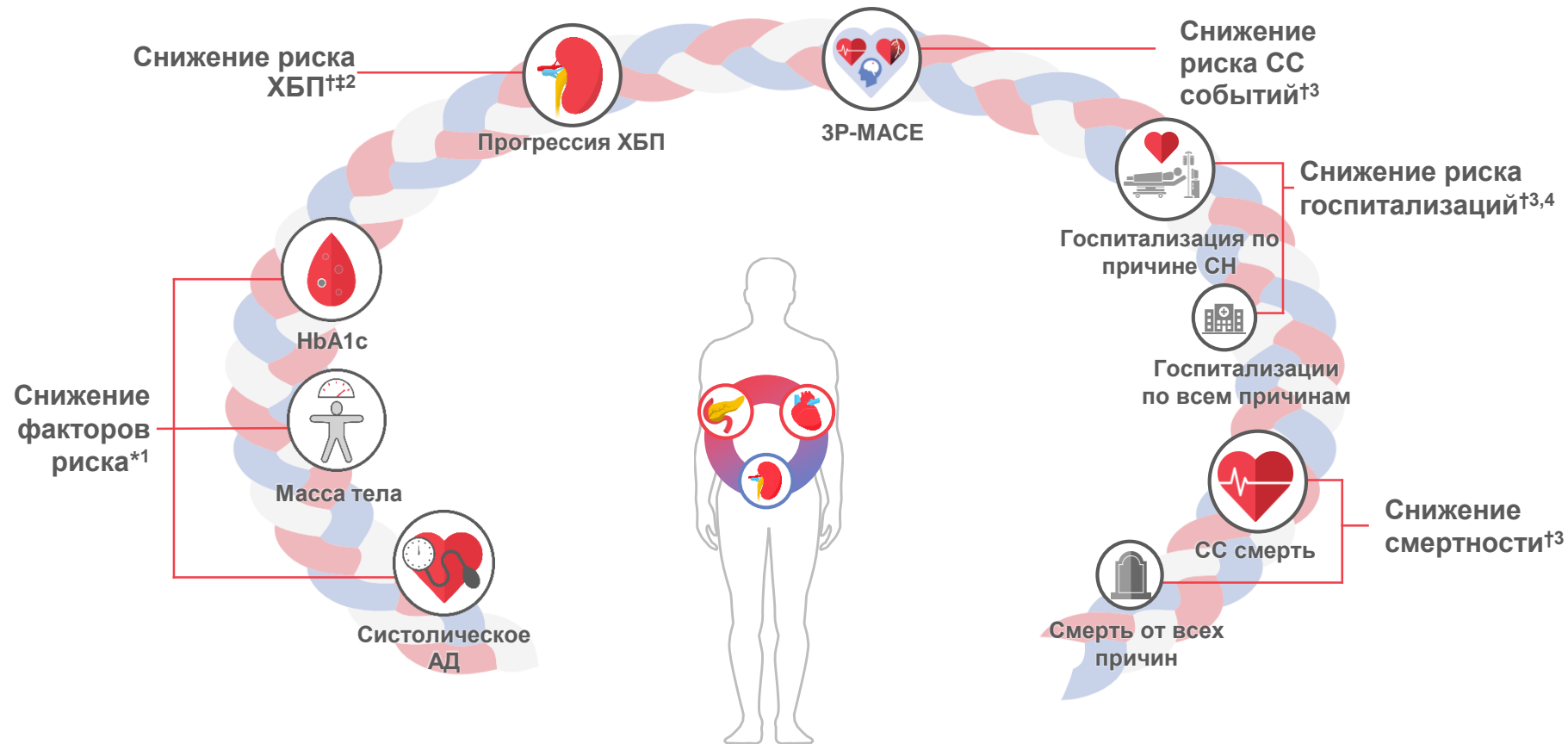
## Почечная гемодинамика при эмпаглифлозине

# Отсутствуют варианты лечения, обеспечивающие достаточную защиту почек у пациентов с сердечной недостаточностью

- Функция почек у пациентов с сердечной недостаточностью после начала лечения



# Ингибиторы SGLT2 представляют собой уникальный класс, которые демонстрируют положительное влияние на весь спектр риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2

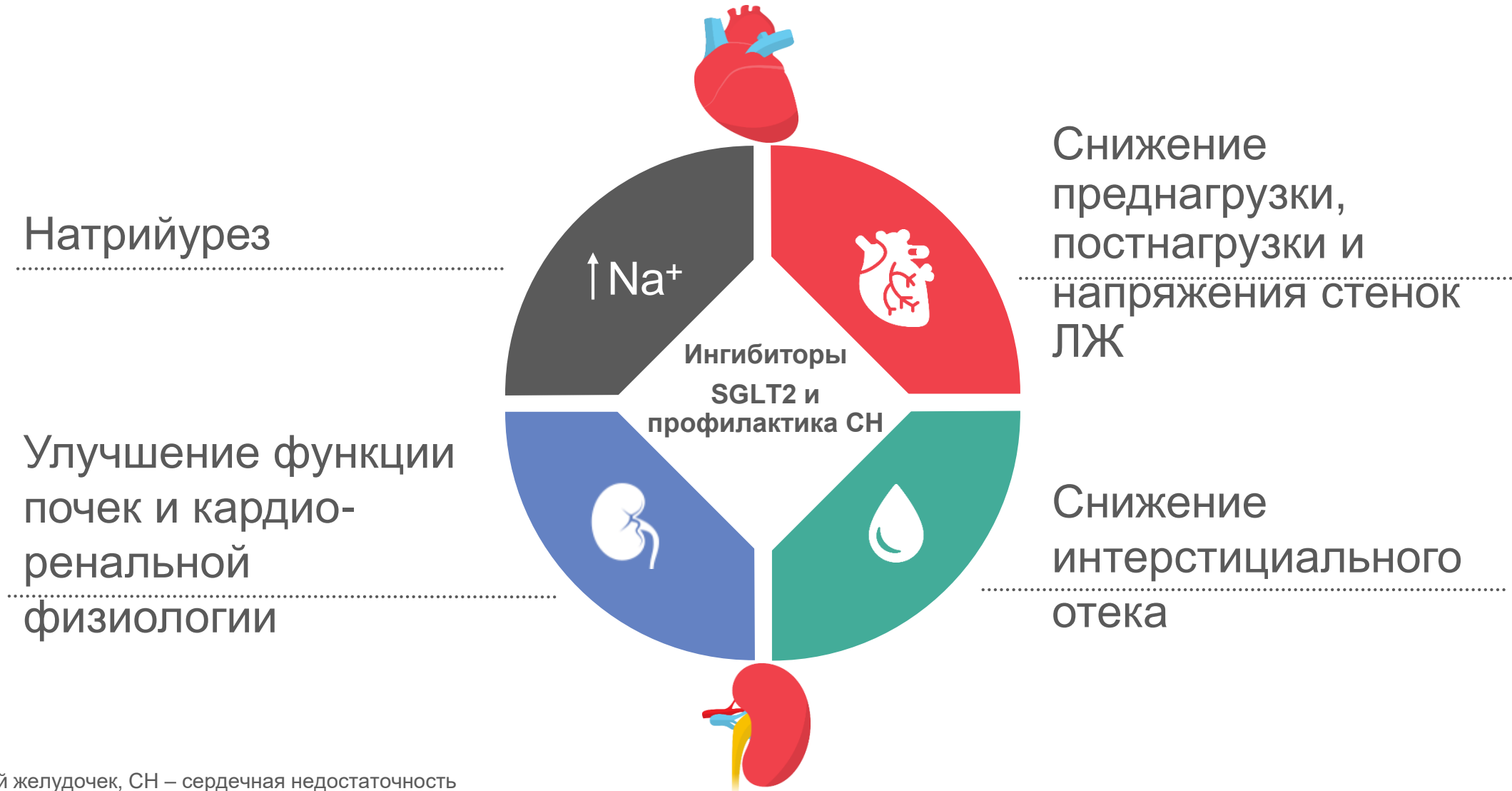


\*Эмпаглифлозин как дополнение к метформину; эмпаглифлозин не показан для снижения веса или снижения артериального давления;

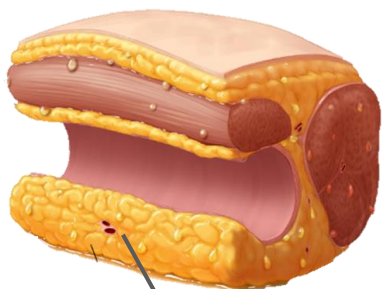
<sup>†</sup>Эмпаглифлозин на базе стандарта лечения пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием; <sup>‡</sup>Эмпаглифлозин не показан для лечения хронической болезни почек или диабетической болезни почек.

- 1. Häring H-U *et al. Diabetes Care* 2014;37:1650; 2. Wanner C *et al. N Engl J Med* 2016;375:323; 3. Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117; 4. Fitchett D *et al. Eur Heart J* 2016;37:1526

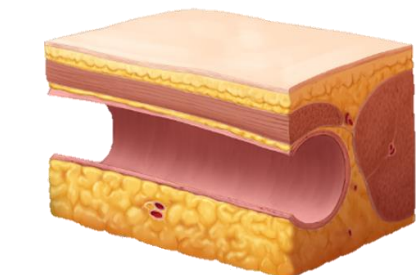
# Некоторые механизмы действия ингибиторов SGLT2 могут оказывать благоприятное влияние на сердечную недостаточность



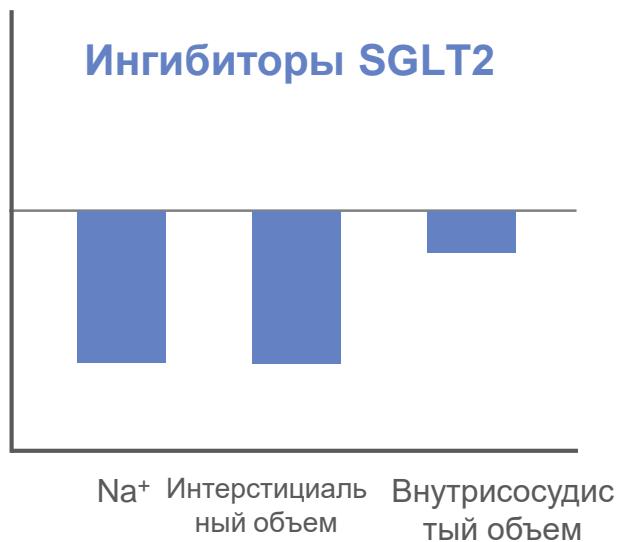
# Ингибиторы SGLT2 могут по-разному регулировать интерстициальный и внутрисосудистый объемы



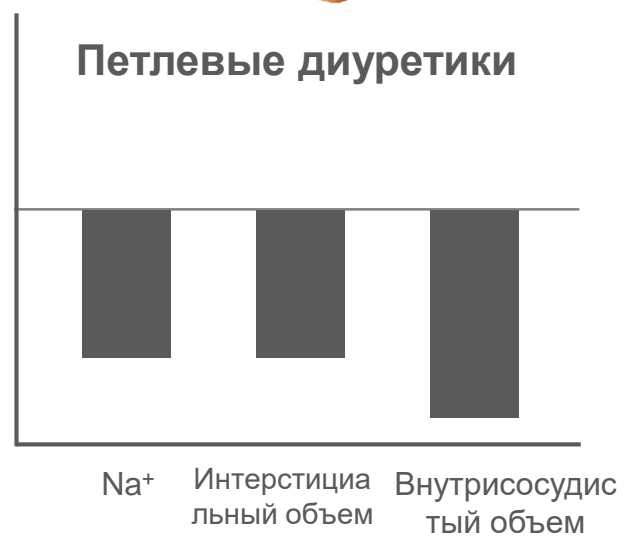
Интерстициальный отек при застойной СН



Ингибиторы SGLT2



Петлевые диуретики



Более значительное уменьшение объема межклеточной жидкости может быть более эффективно:<sup>1-3</sup>

- Устранять признаки и симптомы **тканевого отека**
- Обеспечивать некоторое облегчение повышенного **давления наполнения**
- Предотвращать вредные последствия **чрезмерного истощения объема крови**, включая нейрогормональную активацию
- Предотвращать **активацию нейрогуморальной системы и симпатической нервной системы**



# В чем особенность диуретического эффекта ингибиторов SGLT2?



Выборочно уменьшает объем интерстициального пространства с минимальным изменением объема крови<sup>1,2</sup>



НЕТ контррегуляторной стимуляции РААС и НЕТ активации симпатической нервной системы<sup>2-4</sup>



НЕТ гипокалиемии (в отличие от петлевых диуретиков)<sup>5</sup>



Улучшенная функция почек<sup>6</sup>



Снижение уровня мочевой кислоты (петлевые диуретики повышают уровень)<sup>7,8</sup>



ОТСУТСТВИЕ гипергликемического эффекта (в отличие от тиазидов)<sup>7,9</sup>

РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

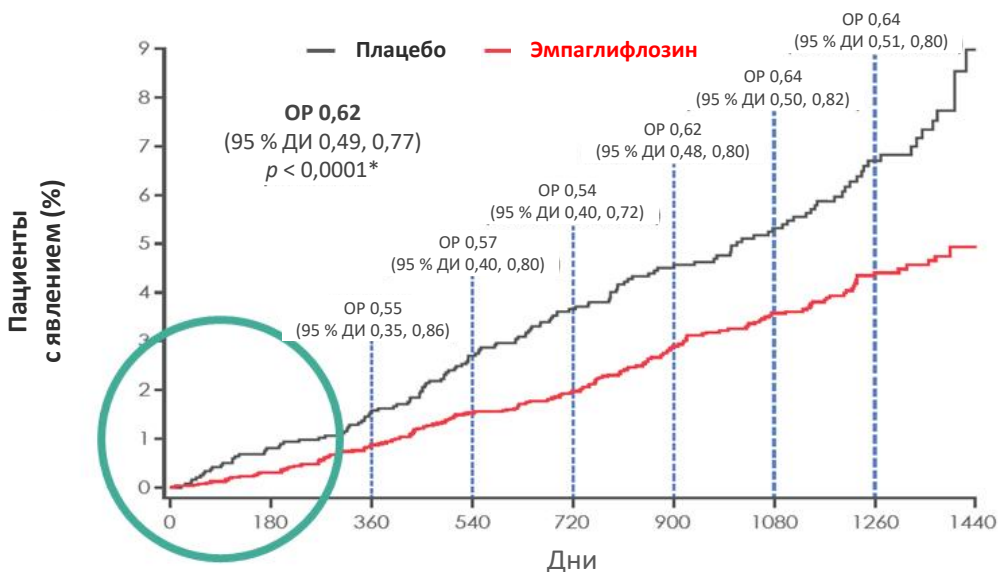
1. Verma S & McMurray J. *Diabetologia* 2018;61:2108; 2. Hallow KM *et al. Diabetes Obes Metab* 2018;20:479; 3. Heise T *et al. Clin Ther* 2016;38:2248; 4. Sano M *et al. J Cardiol* 2018;71:471 5. Yavin Y *et al. Diabetes Ther* 2016;7:125; 6. Wanner C *et al. N Engl J Med* 2016;375:323; 7. Zinman B *et al. N Engl J Med* 2015;373:2117; 8. Jutabha P *et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30:1302; 9. Rehman A *et al. Diabetes Spectrum* 2011;24:234

# Эмпаглифлозин – единственный иSGLT2, который снижает риск СС смерти на 38% и риск госпитализаций по причине СН\* на 35% у пациентов с СД2 и установленными ССЗ

**Раннее и стабильное снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности**

## Сердечно-сосудистая смерть

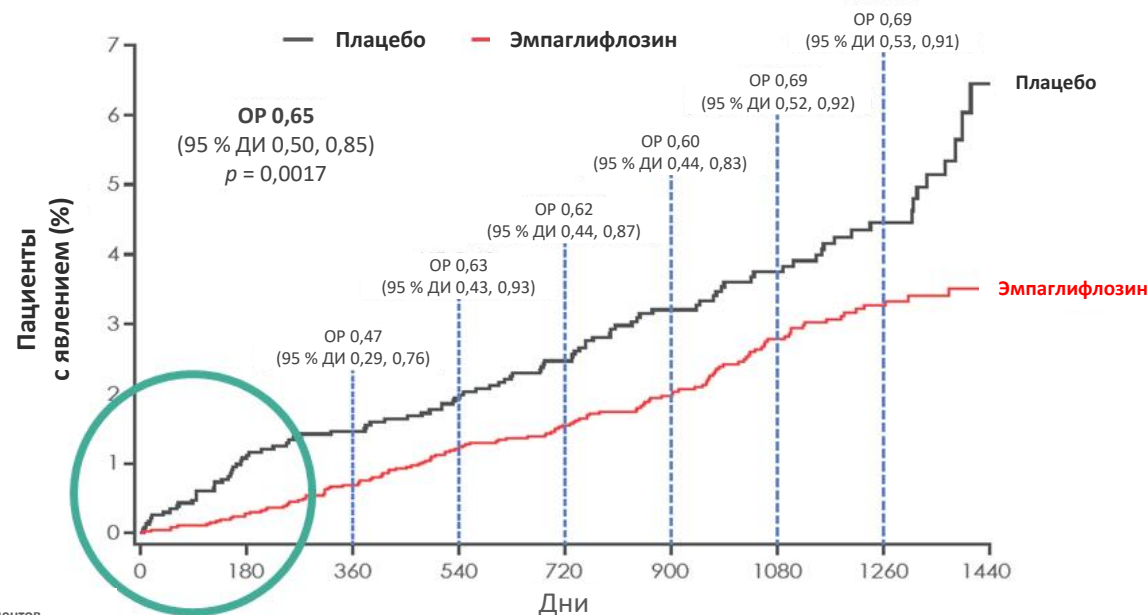
**38 % снижение риска сердечно-сосудистой смерти**



Кол-во в группе риска									
Плацебо	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
Эмпаглифлозин	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414

## Госпитализации по причине СН

**35 % снижение риска госпитализаций по причине СН**



Кол-во пациентов									
Плацебо	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Эмпаглифлозин	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

\*пациенты СД2 и диагностированным СС заболеванием.

Апостериорные анализы. В общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® было достигнуто ОР сердечно-сосудистой смерти на 38 %.




\*Номинальная p-величина. СС — сердечно-сосудистый; ОР — относительное снижение риска; ССЗ, сердечно-сосудистое заболевание; СД2, сахарный диабет 2 типа; СН, сердечная недостаточность

Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117; 2. Fitchett D et al. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:364

Регрессионный анализ Кокса (объединенные данные группы приема эмпаглифлозина и группы приема плацебо) у пациентов, получивших минимум 1 дозу исследуемого препарата

Fitchett D et al. *Eur Heart J* 2018;39:363

# Улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов при применении ингибиторов SGLT2 у пациентов с СД2 по данным исследований

	EMPA-REG OUTCOME <sup>1,2</sup> (эмпаглифлозин)	CANVAS Program <sup>3</sup> (канаглифлозин)	DECLARE-TIMI 58 <sup>4</sup> (дапаглифлозин)
 ЗР-МАСЕ	▼ 14%*	▼ 14%*	НД
 СС смерть	▼ 38% <sup>†</sup>	НД	НД
 Госпитализации по СН	▼ 35% <sup>†</sup>	▼ 33% <sup>†</sup>	▼ 27% <sup>†</sup>

Сравнение исследований следует интерпретировать с осторожностью из-за различий в дизайне исследований, популяциях и методологии

\* Тестирование на превосходство для ЗР-МАСЕ было первичной конечной точкой (совместно для дапаглифлозина); † Вторичные конечные точки, как определено в протоколах исследования; ‡ EMPA - REG Outcome: прогрессирование до макроальбуминурии (UACR > 300 мг / г), удвоение сывороточного креатинина (сопровождается СКФ [MDRD] ≤ 45 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>), начало ЗПТ или смерть от заболевания почек; Программа CANVAS: снижение СКФ, ЗПТ или почечной смерти на 40%; DECLARE-TIMI 58: снижение СКФ на 40% до < 60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>, ТПН или смерть от почечной или сердечной причины

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117; 2. Wanner C et al. *N Engl J Med* 2016;375:323; 3. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644;

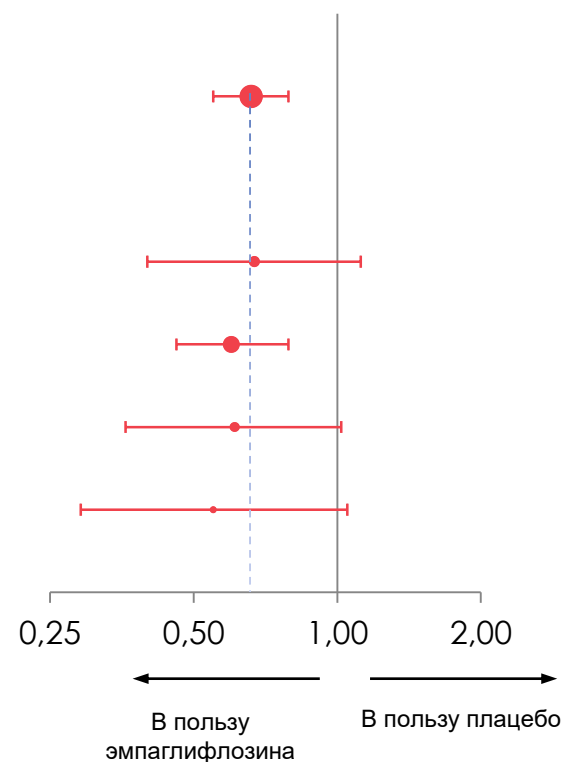
4. Wiviott S et al. *N Engl J Med* 2019;380:347

# Госпитализация по причине сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть

n событий/n проанализированных ОР (95% ДИ)

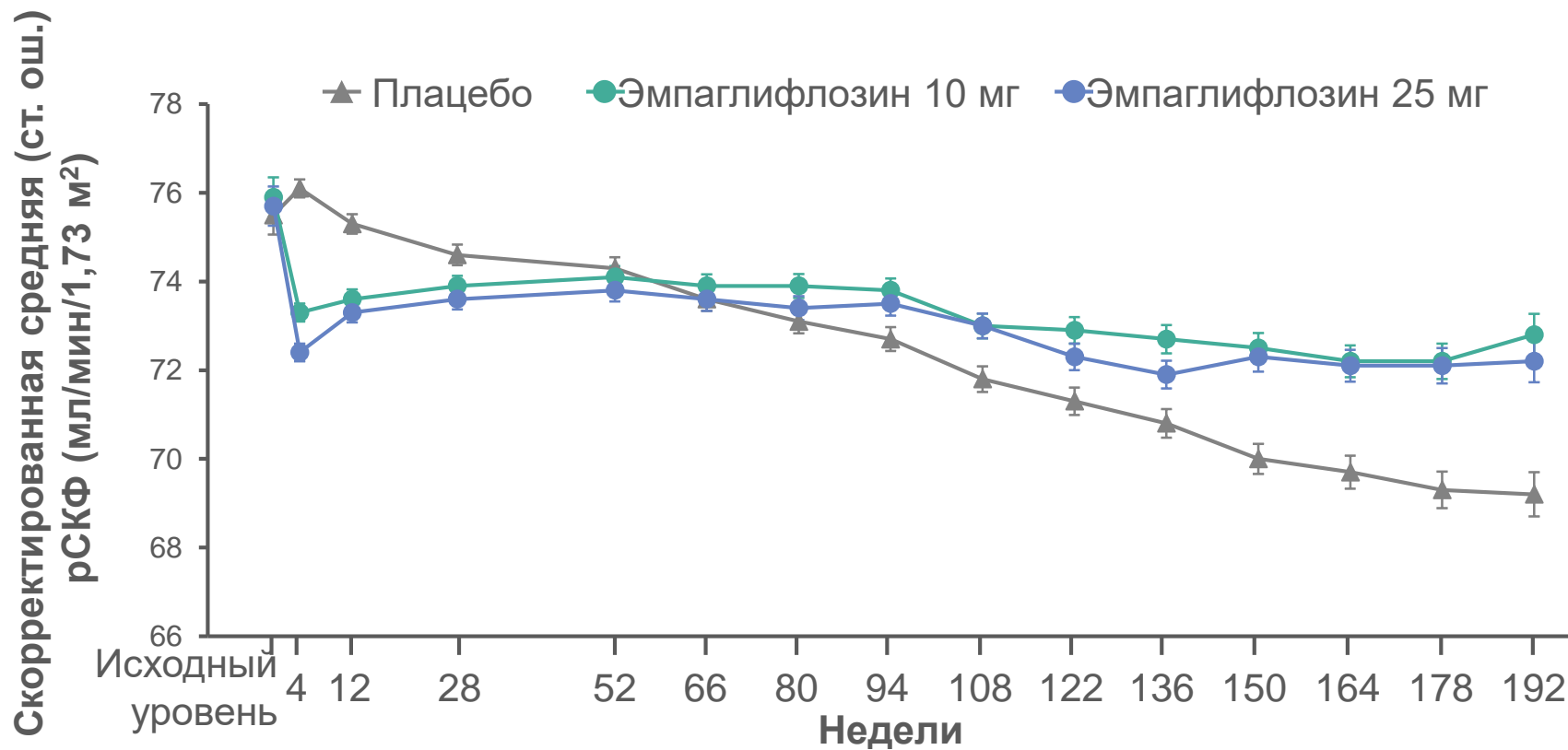
Эмпаглифлозин Плацебо

Все пациенты	265/4687	198/2333	0,66	(0,55, 0,79)
<b>рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</b>				
≥90	36/1050	25/488	0,67	(0,40, 1,12)
60 - <90	117/2423	96/1238	0,60	(0,46, 0,79)
45 - <60	31/831	26/418	0,61	(0,36, 1,02)
<45	20/381	17/189	0,55	(0,29, 1,05)



- Регрессионный анализ Кокса в получившей лечение популяции.  
рСКФ основывается на формуле исследования «Модификация диеты при заболеваниях почек». ОР, отношение рисков; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

# В исследовании EMPA-REG OUTCOME ингибирование SGLT2 сохраняло функцию почек с течением времени<sup>1</sup>



**> 80% пациентов в группе плацебо получали иАПФ/БРА на исходном уровне**

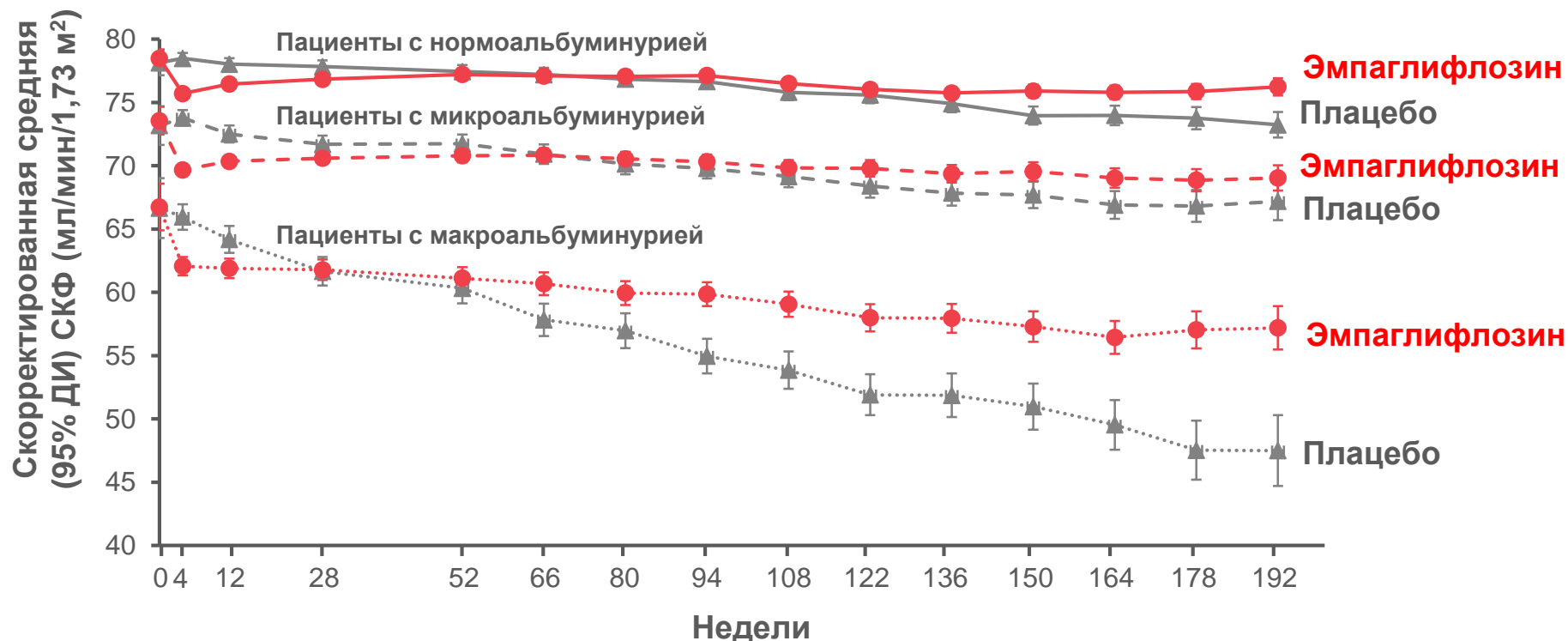
<sup>1</sup> в сравнении с плацебо.

Анализ по заранее предусмотренным переменным; модель со смешанными эффектами для повторных измерений в выборке пациентов, прошедших лечение; рСКФ по формуле СКД-EPI

SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокатор рецепторов ангиотензина; СКД-EPI — сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СТ — стандартная терапия.

Wanner C *et al.* *N Engl J Med* 2016;375:323

# Эмпаглифлозин замедлял снижение СКФ независимо от исходного уровня альбуминурии (формула СКD-EPI)



Эмпаглифлозин добавлялся к стандартной терапии.

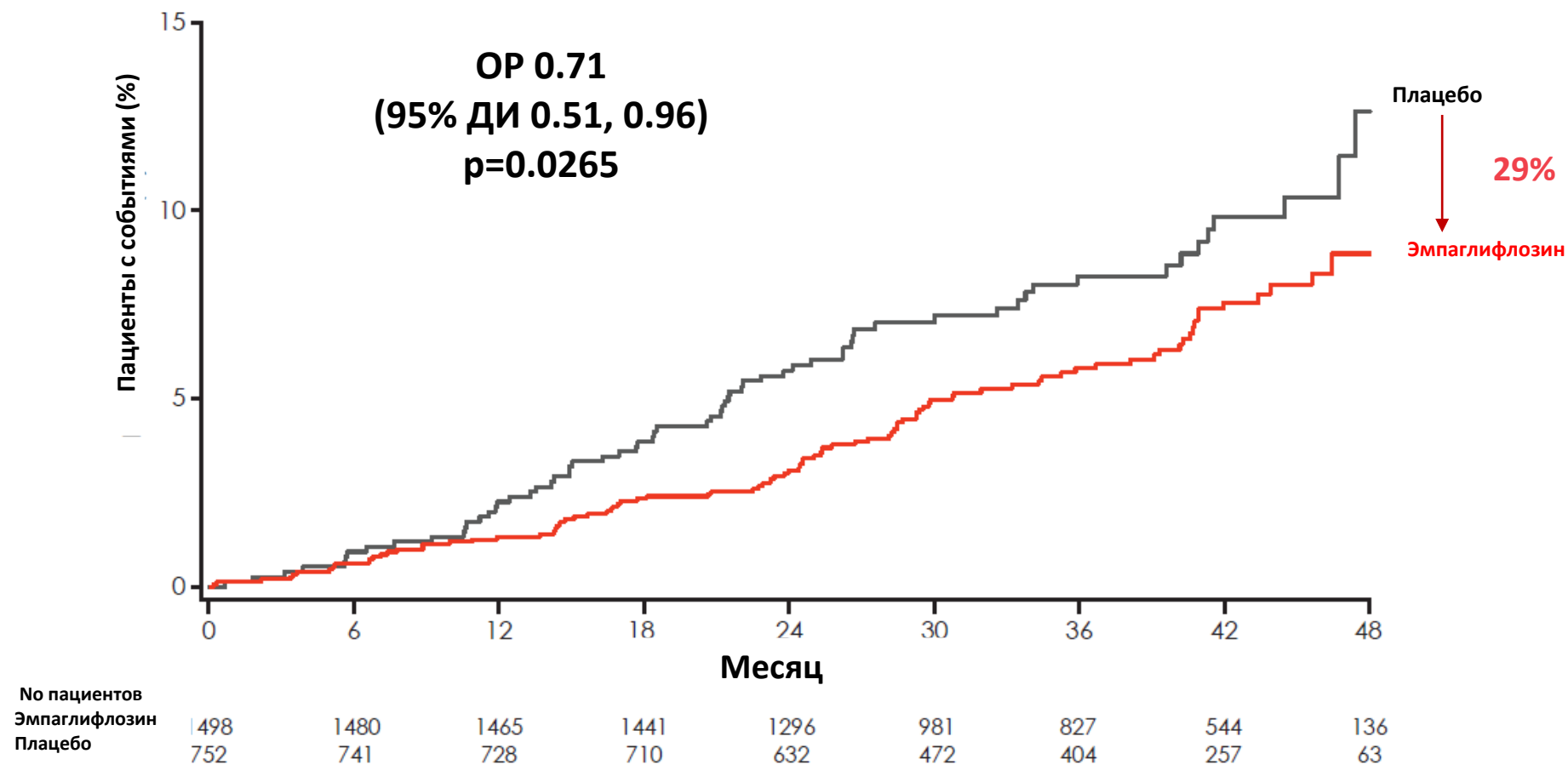
Эмпаглифлозин не показан для профилактики болезни почек

Модель со смешанными эффектами для повторных измерений с использованием всех данных, полученных до конца исследования, у пациентов, получивших  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата. Апостериорный анализ.

Нормоальбуминурия: АКС < 30 мг/г; микроальбуминурия: АКС от  $\geq 30$  до  $\leq 300$  мг/г; макроальбуминурия: АКС > 300 мг/г

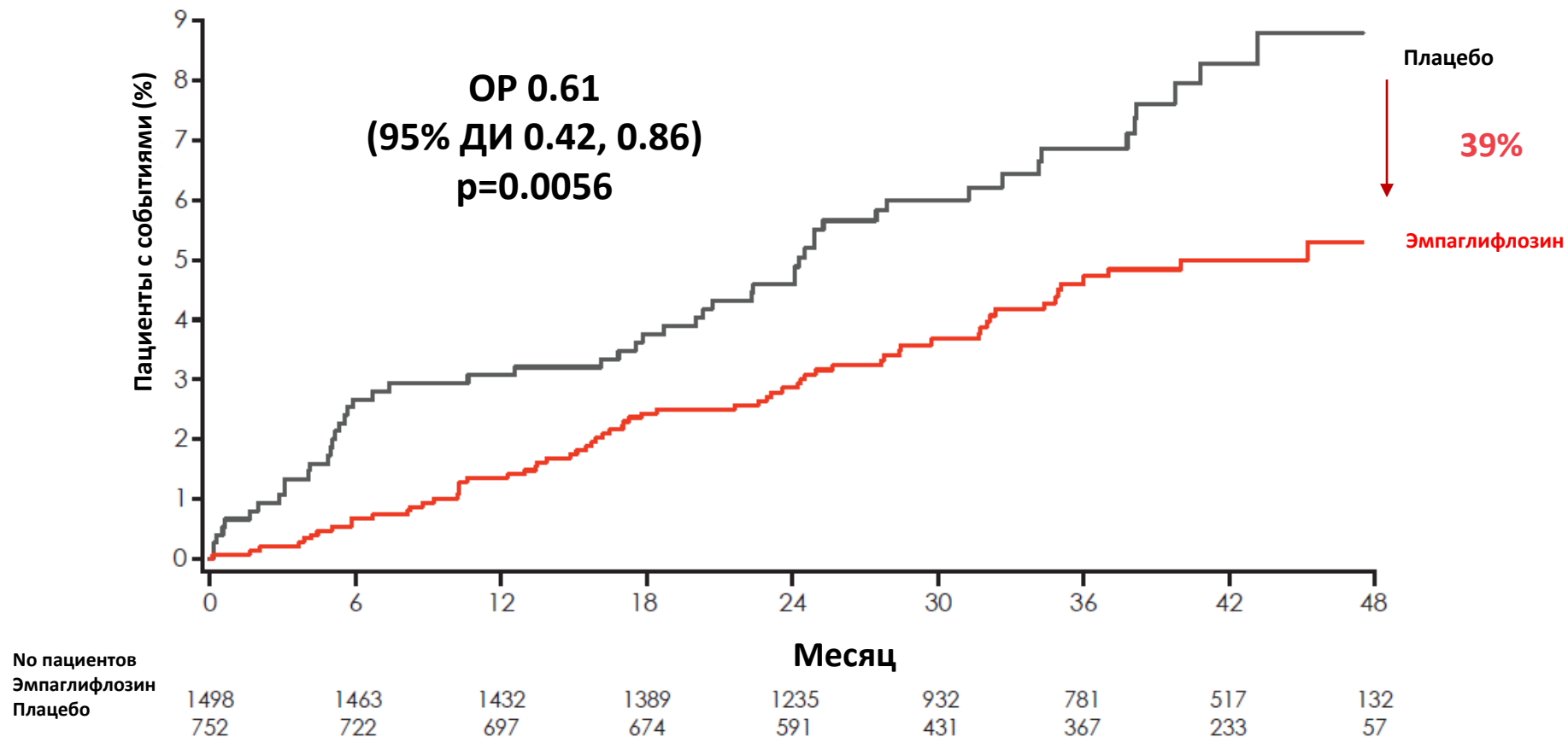
СКD-EPI -формула СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АКС — альбумин-креатининовое соотношение в моче  
Cherney D et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:610

# Эмпаглифлозин снижает сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической болезнью почек

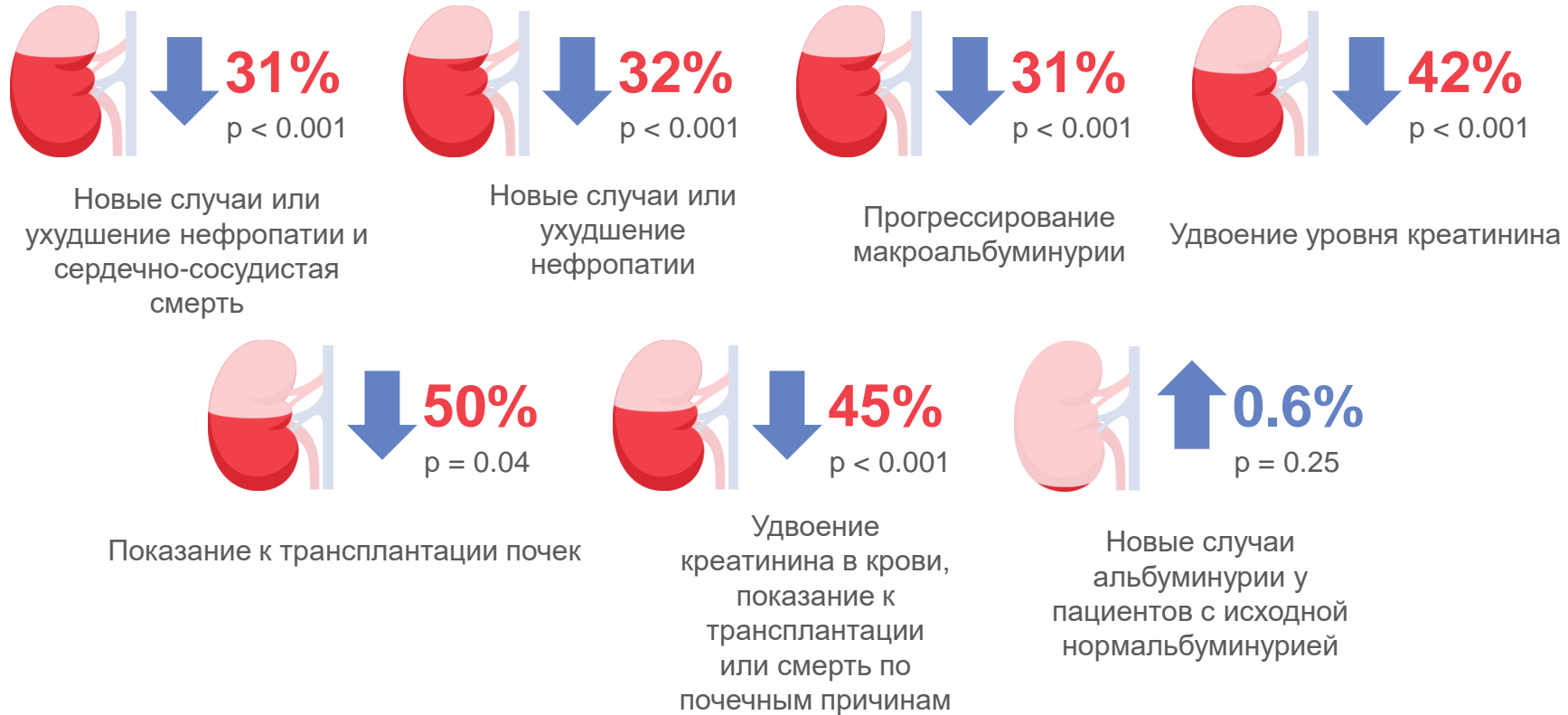




# Эмпаглифлозин снижает госпитализацию по поводу сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек



# Эмпаглифлозин обладает значительными преимуществами для почек



Согрессионный анализ у пациентов с  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата.

Анализы были предварительно определены для комбинации удвоения креатинина сыворотки, начала заместительной почечной терапии или смерти, за исключением почечной.

1. Wanner. Oral presentation at the American Society of Nephrology Kidney Week 2015. Nov 3–8 2015, San Diego, USA.

# Инструкция по применению эмпаглифлозина

## Противопоказания

- Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат);
- **Почечная недостаточность при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;**
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст старше 85 лет;
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности)

# Новые рекомендации по ведению пациентов с ХБП и СД 2 типа



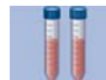
Гликемический контроль, включая **иSGLT2**



Блокаторы РААС



Контроль артериального давления



Контроль липидов



Изменение образа жизни и физическая активность



Прекращение курения



Правильное питание



Аспирин для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

98 OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY 45



SUPPLEMENT TO

**kidney**  
INTERNATIONAL

Kidney International

Volume 98

Issue 4S

October 2020

Pages 51-516

**KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for  
Diabetes Management in Chronic Kidney Disease**

VOLUME 98 | ISSUE 4S | OCTOBER 2020  
[www.kidney-international.org](http://www.kidney-international.org)

ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, иSGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, РААС – ренин – ангиотензин- альдостероновая система

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.

VOLUME 98 | ISSUE 4S | OCTOBER 2020 [www.kidney-international.org](http://www.kidney-international.org)

# Алгоритм лечения гликемии у пациентов с СД2 и ХБП



Изменение образа жизни

Физическая активность  
Правильное питание  
Снижение массы тела



Базовая терапия

## Метформин

- СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> : доза на СКФ
- СКФ < 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>: отменить терапию
- Диализ: отменить терапию

## иSGLT2

- СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>
- СКФ < 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>: не начинать терапию
- Диализ: отменить терапию

Дополнительная терапия, если необходимо для гликемического контроля, на основе предпочтений пациента, сопутствующей патологии, функции почек (СКФ) и стоимости



арГПП-1 (приоритет)

идПП-4

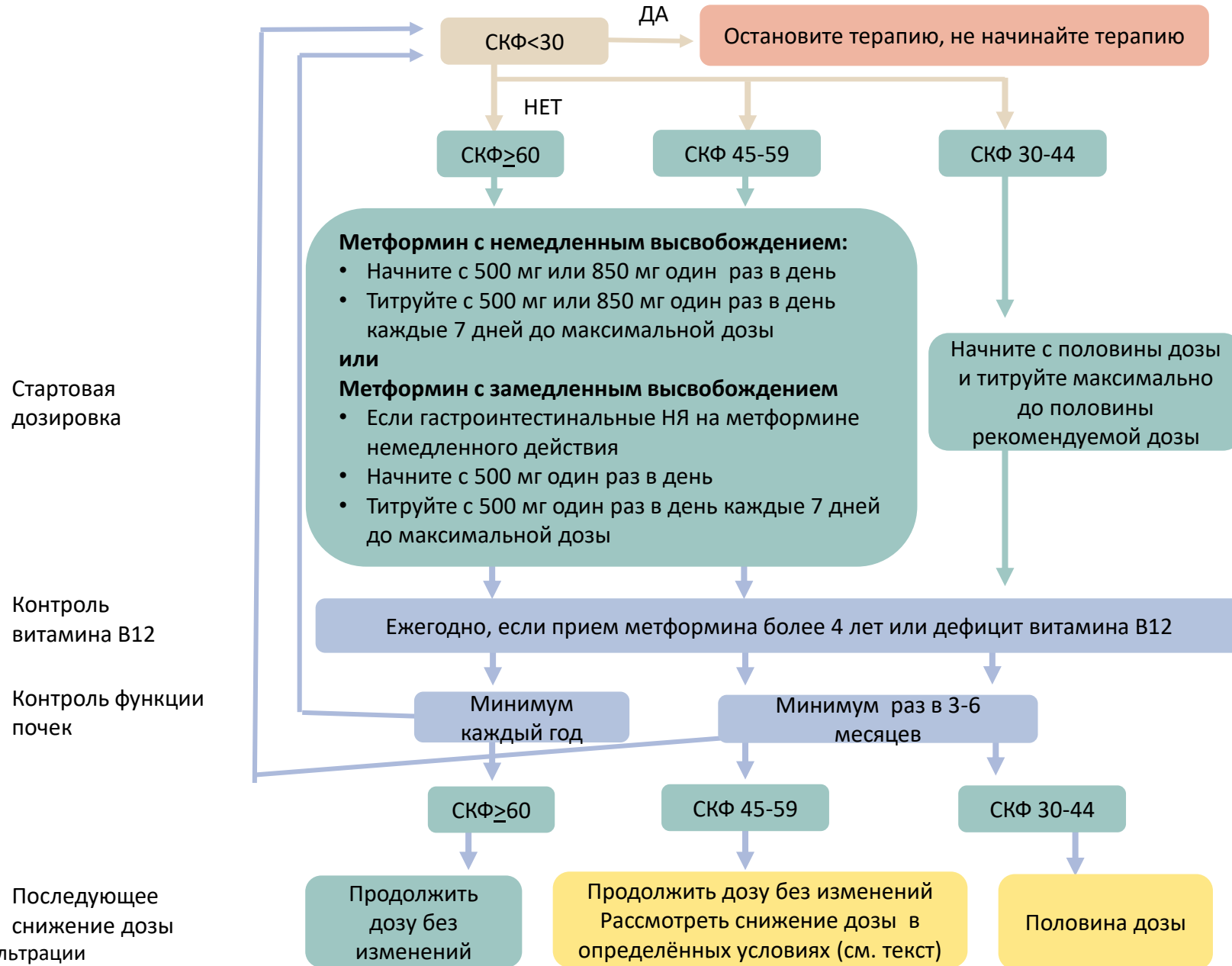
Инсулин

СМ

ТЗД

Ингибиторы альфа-глюкозидазы

# Назначение метформина в зависимости от функции почек



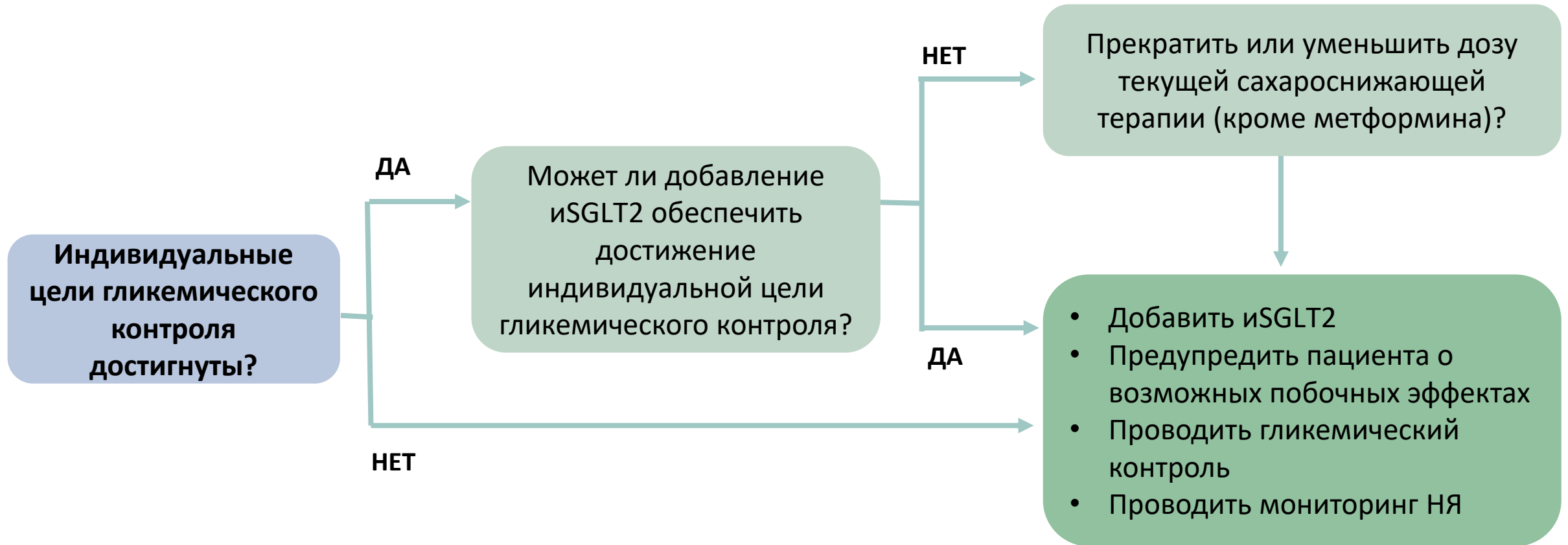
Стартовая дозировка

Контроль витамина B12

Контроль функции почек

Последующее снижение дозы

# Алгоритм начала терапии иSGLT2 для пациентов с СД2, ХБП и СКФ $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые ранее получали сахароснижающую терапию



СД2- сахарный диабет 2 типа; ХБП- хроническая болезнь почек; иSGLT2- ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; НЯ- нежелательные явления

[https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/03/KDIGO-Diabetes-Management-in-CKD\\_Public-Review.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/03/KDIGO-Diabetes-Management-in-CKD_Public-Review.pdf)



# Выводы

- Ингибиторы SGLT2 – это класс препаратов, расширяющий возможности лечащего врача у пациента с ХБП, ХСН и СД2
- У пациентов с СД2 и ХБП эмпаглифлозин показал значительные преимущества в отношении почечных исходов по сравнению с плацебо
- Имеющиеся результаты исследований позволят в будущем расширить спектр применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСН, ХБП без СД2