

© А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова, А.И. Титиевская, 2021
УДК 616.379-008.64+616.61]-08.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30

А.Э. Багрий^{1}, М.В. Хоменко², О.И. Шверова¹, А.И. Титиевская¹*

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (обзор литературы)

¹Кафедра внутренних болезней №2 Государственной образовательной организации Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им.М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика (Украина); ²кафедра терапии им. проф. А.И. Дядька факультета интернатуры и последилового образования Государственной образовательной организации Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика (Украина)

РЕФЕРАТ

Диабетическая нефропатия (ДНП) развивается у 30–40% больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа. Это ведущая причина терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в мире. Доля людей с ДНП в структуре пациентов, получающих лечение заместительной почечной терапии, достигает 40%. ДНП ассоциируется со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. За последние 5 лет произошли существенные изменения в подходах к лечению лиц с ДНП (включая рено- и кардиопротекцию). Они касаются, прежде всего, появления новых антигипергликемических препаратов, которые в серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показали положительное влияние на прогноз при диабете в целом и ДНП в частности. Изменения во взглядах на тактику лечения ДНП уже зафиксированы в ряде серьезных международных и отечественных нормативных документов, обсуждение основных положений которых явилось целью настоящего обзора литературы. Обзор посвящен основным терапевтическим подходам при диабетической нефропатии в соответствии с текущими отечественными и международными рекомендациями с акцентом на результаты рандомизированных контролируемых исследований по применению блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и различных классов антитромботических, гиполипидемических, гипогликемических средств.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, медикаментозное лечение

A.E. Bagriy^{1}, M.V. Khomenko², O.I. Shverova¹, E.R. Titievskaya¹*

THERAPY APPROACHES IN DIABETIC NEPHROPATHY (review of literature)

¹Department of Internal Medicine №2, State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M. Gorkiy», Donetsk People's Republic (Ukraine); ²Department of therapy named after professor A.I. Dyadyk, Post-graduate education Faculty, State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M. Gorkiy», Donetsk People's Republic (Ukraine)

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DNP) develops in 30–40% of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (DM). It is the leading cause of the end-stage renal disease (ESRD) in the world. The proportion of people with DNP in the structure of patients receiving treatment with the replacement of renal function reaches 40%. DNP is associated with a significant worsening of the cardiovascular prognosis. Over the past 5 years, significant changes have taken place in the approaches to the treatment of persons with DNP (including both reno- and cardioprotection). They concern, first of all, the emergence of new antihyperglycemic drugs, which have shown in serious randomized controlled trials (RCTs) beneficial effects on prognosis in diabetes in general and in DNP, in particular. Changes in views on treatment tactics for DNP have already been recorded in a number of serious international and domestic regulatory documents, the discussion of the main positions of which was the purpose of this literature review. The review is devoted to main therapeutic approaches in diabetic nephropathy according to current home and international Guidelines with focusing on randomized controlling investigations results on using renin-angiotensin-aldosterone-system blockers and antithrombotic, hypolipidemic, hypoglycemic agents different classes.

Keywords: diabetic nephropathy, conservative management

Для цитирования: Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И., Титиевская А.И. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). Нефрология 2021;25(1):18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30

For citation: Bagriy A.E., Khomenko M.V., Shverova O.I., Titievskaya E.R. Therapy approaches in diabetic nephropathy (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):18-30. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-18-30

Контактная информация:

*Проф. Багрий А.Э. 283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», заведующий кафедрой внутренних болезней № 2. Тел. раб. (деканат факультета интернатуры и последилового образования) +38(062)344-40-78, моб.+38(071)317-31-98, +38(066)605-38-73 (Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0295-3724

Corresponding author:

*A.E. Bagriy. 283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, chief of the chair. Phone: +38 (062)3444078 (post-graduate education faculty); mob. +38(071)317-31-98, +38(066) 605-38-73(Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0295-3724

Диабетическая нефропатия (ДНП) развивается у 30–40% больных с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, она является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в мире: удельный вес лиц с ДНП в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек, достигает 40% [1–3]. ДНП ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [4, 5]. В течение последних 5 лет в подходах к лечению лиц с ДНП (включая как рено-, так и кардиопротекцию) произошли существенные изменения. Они касаются, в первую очередь, появления новых сахароснижающих препаратов, показавших в серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) благоприятные эффекты на прогноз при СД в целом и при ДНП в частности [6]. Изменения взглядов на лечебную тактику при ДНП уже зафиксированы в ряде серьезных международных и отечественных регламентирующих документов [1, 7, 8], обсуждение основных позиций которых и явилось целью настоящего обзора литературы. В числе использованных источников важное место занимают недавно представленные Рекомендации по вопросам лечения больных с СД, имеющих поражения почек, от экспертов группы KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [9].

К числу основных компонентов лечебной стратегии у лиц с ДНП в настоящее время могут быть отнесены [1, 8–10]: 1) изменения образа жизни; 2) контроль артериального давления (АД); 3) блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); 4) лечение гиперлипидемии; 5) назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; 6) контроль гликемии, включая (при СД 2-го типа) назначение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) и, возможно, агонистов рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1).

По мере ухудшения функции почек и развития более тяжелых стадий почечной недостаточности в лечении больных с ДНП все большее значение приобретают [9, 10] лечение анемии, нарушений фосфорно-кальциевого и водно-электролитного баланса, а в последующем – методы замещения функции почек – диализ и трансплантация почки (эти разделы в настоящем сообщении не рассматриваются).

Изменения образа жизни

Эти подходы объединяют диетические рекомендации, ограничение поваренной соли, дозированные физические нагрузки, контроль массы тела и отказ от курения. Каждый из них призна-

ется необходимым и очень важным звеном в цепи изменений образа жизни при ДНП [1, 4].

Рациональное, сбалансированное и здоровое питание рассматривается как «самый недорогой и естественный» подход к уменьшению клинических проявлений и темпа прогрессии СД в целом и ДНП в частности. Подчеркивается, что при реальном воплощении диетических рекомендаций степень снижения *гликозилированного гемоглобина* (HbA_{1c}) сходна с таковой, достигаемой при использовании лекарственных препаратов, либо даже превосходит ее; следование требованиям здорового питания может существенно уменьшить потребность в дорогостоящих медикаментозных средствах [10, 11].

В рационе больных с СД считают необходимым увеличение овощей и фруктов, пищевых волокон, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров, орехов; ограничиваются обработанные мясные продукты (колбасные изделия и др.), максимально ограничиваются рафинированные углеводы, сладкие напитки [8, 12]. **Поощряется употребление некрахмалистых овощей и фруктов** (зеленые яблоки, огурцы, белокочанная, краснокочанная и брюссельская капуста, укроп, лук, петрушка, салаты, щавель, шпинат, цуккини, болгарский перец, зеленые – в стручках – горох и фасоль) и **уменьшение доли – крахмалистых** (картофель, кукуруза, банан, свекла, морковь, сухие бобы гороха и фасоли, топинамбур, кабачок, патиссон, тыква, редис, редька, цветная капуста) [10, 13]. **Весомой рекомендацией для лиц с ДНП в додиализном периоде** (это касается и реципиентов почечных трансплантатов!) **является прием белка в количестве 0,8 г/кг** массы тела больного в день (такая же рекомендация предусмотрена экспертами Всемирной организации здравоохранения и для здоровых лиц) [9]. Использование при ДНП на додиализном этапе более высоких или низких уровней потребления белка считают нерациональным. Больным с ДНП, получающим лечение программным гемодиализом, рекомендуется потребление белка в количестве 1,0–1,2 г/кг массы тела в сутки. Эксперты приводят следующие приблизительные значения содержания белка в пищевых продуктах для расчета его потребления (в том числе, при самоконтроле рациона). Животные белки: 1) мясо, птица, рыба, морепродукты – в 28 г продукта – 6–8 г белка, в 1 яйце – 6–8 г белка; 2) молочные продукты, молоко – в 250 мл – 8–10 г белка, в 28 г сыра – 6–8 г белка. Растительные белки: 1) овощи, сухие бобы, орехи – в 100 г приготовленного блюда – 7–10 г белка; 2) цельнозерновые продукты, хлопья – в 100 г готового

блюда – 3–6 г белка; 3) крахмалистые овощи и хлеб – в 28 г продукта – 2–4 г белка [9, 13].

Ограничение в рационе поваренной соли (<5 г хлорида натрия в сутки) – необходимый компонент немедикаментозных рекомендаций для лиц с ДНП как с повышенными, так и с нормальными уровнями АД [10]. Поддержание указанных уровней потребления соли, как правило, достаточно хорошо переносится, не дает неблагоприятных биологических эффектов, способствует снижению АД, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, замедляет темп прогрессии ДНП, увеличивает органопротекторное действие блокаторов РААС, повышает эффективность диуретической терапии [8, 9]. Больным необходимо разъяснять, что при соблюдении указанных ограничений спустя 4–6 нед происходит снижение порога индивидуального вкусового восприятия соли, и в дальнейшем низкосолевой рацион становится вполне комфортным и привычным [13].

Регулярная дозированная физическая активность для лиц с ДНП, по мнению экспертов, должна, как и для общей популяции, составлять не менее 150 мин в неделю, при невыполнимости – всемерно поощряется расширение физической активности в соответствии с сердечно-сосудистыми и физическими возможностями больного [14]. Устранение гиподинамии дает благоприятные кардиометаболические, почечные и когнитивные эффекты, улучшает качество жизни, снижает сердечно-сосудистую и общую смертность [15]. Регулярная дозированная физическая активность повышает инсулиночувствительность, снижает уровни маркеров воспаления, улучшает эндотелиальную функцию, замедляет темп прогрессии почечных поражений, уменьшает склонность к депрессии [12, 16].

Снижение массы тела желательно рекомендовать больным с ДНП, имеющим ожирение, если уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у них ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (это может уменьшать потери белка с мочой, снижать АД, замедлять прогрессию почечного поражения) [17]. Специально стремиться к снижению массы тела при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² обычно считают нецелесообразным [9].

Отказ от курения рекомендуется всем лицам с ДНП [10]. Употребление табака – одна из ведущих причин смерти в мире; это и важный фактор риска развития / прогрессирования почечных поражений [12, 18]. Многообразные неблагоприятные эффекты сопряжены также с пассивным курением («second-hand smoking»); показано негативное влияние на легочный и сердечно-сосудистый риск и для е-сигарет [18].

Контроль артериального давления при ДНП

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как важнейший фактор риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) в целом и ДНП в частности [2, 19]. Больным с ДНП в дополнение к контролю АД при визитах к врачу рекомендуется регулярный самоконтроль АД, при необходимости – проведение его амбулаторного мониторинга. Снижение функции почек ассоциировано с увеличением частоты развития резистентной АГ, маскированной АГ, а также с повышением уровней АД ночью [9]. У лиц с ДНП и АГ достижение и поддержание желательных (целевых) величин АД сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска, а также уменьшением темпа прогрессии почечных поражений [8]. Назначение антигипертензивных лекарственных средств в дополнение к изменению образа жизни рекомендуется больным с ДНП, если уровень АД у них $\geq 140/90$ мм рт. ст. (у лиц в возрасте ≥ 80 лет – $\geq 160/90$ мм рт. ст.). Целевыми для них являются величины систолического АД в пределах 120–129 мм рт. ст., диастолического АД – 70–79 мм рт. ст. (для больных в возрасте ≥ 65 лет – систолического АД – 130–139 мм рт. ст.) [9, 19, 20]. Антигипертензивными препаратами первой линии у больных с ДНП должны быть ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или сартаны, к которым добавляют блокаторы кальциевых каналов и/или тиазидовые / тиазидоподобные диуретики [11]. В качестве дополнительных антигипертензивных средств по мере необходимости могут также использоваться [9, 19, 20]: 1) петлевые диуретики (в первую очередь, при СКФ < 30–45 мл/мин/1,73 м²); 2) β -адреноблокаторы (особенно у постинфарктных, у лиц с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, а также у молодых женщин, планирующих беременность); 3) препараты центрального действия (например моксонидин); 4) α -адреноблокаторы (например доксазозин); 5) спиронолактон (особенно при резистентной АГ, если СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²); 6) возможно – нитраты (у пожилых в сочетании с ИБС). В процессе лечения рекомендуется регулярный контроль протеинурии, уровней электролитов и креатинина сыворотки крови, подсчет СКФ.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ДНП

Роль РААС в прогрессировании ДНП. Активации каскада РААС отводят ключевое место во многофакторном патогенезе почечных поражений, ассоциированных с СД (особенно тех из них, которые характеризуются развитием альбуминурии) [8]. Системные и локальные эффекты ренина, ан-

гиотензина II и альдостерона реализуются в развитии таких важных в становлении и прогрессировании ДНП процессов, как нарушение ауторегуляции интрагломерулярного давления с его повышением и формированием гломерулярной гиперfiltrации, пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, дефекты структуры и функции подоцитов, повышение оксидативного стресса, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, задержка натрия и воды, усиление инсулинорезистентности [3]. В комплексе с известными многообразными неблагоприятными эффектами на сердечно-сосудистую систему (гипертрофия и фиброз миокарда, эндотелиальная дисфункция, ускорение атерогенеза, провоспалительные и протромботические эффекты и др.) гиперактивность РААС во многом определяет развитие микро- и макрососудистых осложнений СД. Важным аргументом в пользу фундаментальной роли РААС при СД является тот факт, что блокирование ее активности во многих крупных РКИ демонстрировало благоприятные эффекты на общую смертность, почечный и сердечно-сосудистый прогноз при СД [9].

Переносимость. Основными классами среди блокаторов РААС, применяемых при ДНП, являются ингибиторы АПФ и сартаны, эти препараты обычно хорошо переносятся [11]. Наиболее распространенным и известным побочным эффектом ингибиторов АПФ является кашель, частота которого достигает 10%; в клинической практике при развитии кашля считают целесообразным замену ингибитора АПФ на сартан, этот подход достаточно эффективен, но в РКИ не изучался [9]. Серьезным, но нечастым побочным эффектом является ангионевротический отек, частота его развития может достигать 0,30% для ингибиторов АПФ, 0,11% – для сартанов и 0,07% – для плацебо. Другие их побочные эффекты включают повышение уровней креатинина и калия крови, для которых показана отчетливая дозо-зависимость. Эти классы препаратов противопоказаны при беременности [12].

Общие принципы применения блокаторов РААС при ДНП. Представленные ниже подходы к назначению блокаторов РААС касаются больных ДНП с любым типом СД, а также реципиентов почечных трансплантатов, но не лиц с ДНП, получающих диализное лечение [14]. Ренопротекторная эффективность ингибиторов АПФ и сартанов сравнима. Доказанная способность этих препаратов замедлять прогрессирование ДНП, снижать риск развития ТСПН и улучшать сердечно-сосудистый прогноз (РКИ IRMA-2, INNOVATION, IDNT, RENAAL), а также удовлетворительная переносимость и широ-

кая доступность делают их обязательным компонентом лечебной тактики у подобных больных [8].

1. Ингибиторы АПФ или сартаны с целью замедления прогрессии почечного поражения и улучшения почечного и сердечно-сосудистого прогноза должны быть назначены лицам с СД, имеющим АГ и микроальбуминурию (МАУ) / протеинурию. Их следует титровать с повышением до максимально разрешенной переносимой дозы.

2. Ингибиторы АПФ или сартаны также целесообразно применять у лиц с СД при наличии МАУ / протеинурии, даже если уровни АД у них не повышены.

3. В течение 2–4 нед после начала приема либо повышения дозы ингибитора АПФ или сартана необходимо особенно тщательный контроль уровней АД, калия и креатинина сыворотки крови.

4. Если в течение этого времени содержание креатинина не повысилось более чем на 30% по сравнению с исходным, использование ингибиторов АПФ или сартанов можно продолжать.

5. Женщинам детородного возраста, принимающим любые из блокаторов РААС, рекомендуется эффективная контрацепция. Прием этих препаратов необходимо прервать у женщин, планирующих беременность, а также при наступлении беременности на фоне их использования.

6. При развитии гиперкалиемии на фоне приема ингибиторов АПФ или сартанов при возможности на начальном этапе желательно не отменять эти препараты и не снижать их дозу, но использовать другие меры для уменьшения уровней калия сыворотки крови [14]: а) ограничение богатых калием пищевых продуктов, включая бананы, дыню, арбуз, апельсины, киви, гранаты, сухофрукты, овощные соки, картофель, томаты, бобы, орехи, арахис, молочные продукты, шоколад, мороженое; б) отказ от употребления калий-содержащих заменителей поваренной соли, калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств, а также фитопрепаратов; в) меры по устранению запоров, в том числе нормализацию приема жидкости и физических нагрузок; г) назначение диуретиков, не относящихся к калийсберегающим, для увеличения выведения калия; д) возможно – пероральное применение бикарбоната натрия (рассматривается как достаточно эффективный подход для устранения гиперкалиемии у лиц с ХБП и метаболическим ацидозом), для контроля гиперволеми – обычно в сочетании с диуретиками.

7. При развитии выраженной гипотензии с клиническими проявлениями, а также гиперкалиемии, не контролируемой использованием иных

подходов, рекомендуется уменьшение дозы или отмена ингибитора АПФ или сартана.

8. Не следует комбинировать ингибитор АПФ и сартан друг с другом. Их также не комбинировать с прямыми ингибиторами ренина.

9. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) эффективны в лечении резистентной АГ. Их применение (особенно в сочетании с ингибитором АПФ или сартаном) может повышать риск развития гиперкалиемии и снижения функции почек и требует особой осторожности. В настоящее время при ДНП проводится крупное РКИ с новым представителем АМР – финреноном – которое позволит улучшить понимание места препаратов этого класса у обсуждаемой категории больных.

Место гиполипидемических препаратов при ДНП

Дислипидемии при ДНП представлены широким спектром высокоатерогенных изменений [21, 22]: повышением уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина С-III, липопротеина Lp(a), снижением ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Перечисленные липидные сдвиги ассоциированы с формированием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, провоспалительными и протромботическими эффектами, ускорением развития атеросклеротических сосудистых поражений [23]. Твердо установлена ключевая роль дислипидемий в повышении сердечно-сосудистого риска как в общей популяции, так и при ХБП, и при ДНП в частности [24]. Непосредственная роль липидных нарушений в прогрессировании нарушений почечных структур менее изучена, однако, имеются веские основания предполагать их неблагоприятное участие в развитии гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза при ДНП [25]. В РКИ (4D, AURORA, SHARP и др.) и их мета-анализах применение гиполипидемических препаратов (ГЛП) ассоциировалось с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у лиц с ХБП, в особенности при сохранной и умеренно сниженной функции почек, этот эффект был отчетливо ниже у лиц с ТСПН, в том числе у получающих диализное лечение [9, 24].

Переносимость. Среди ГЛП при ДНП главенствующую роль играют статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), в дополнение к ним могут использоваться эзетимиб (ингибитор всасывания холестерина в кишечнике), ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кинин 9-го типа (PCSK9) алирокумаб, эволюкумаб, реже – фибраты (фенофибрат). Все эти

классы лекарственных средств отличаются удовлетворительной переносимостью [26].

Среди возможных побочных эффектов статинов [21, 23, 27]: 1) повышение уровней аминотрансфераз (перед началом приема статина рекомендуется рутинный контроль аланинаминотрансферазы; если уровень аминотрансфераз в ≥ 3 раз выше верхней границы нормы в 2 последовательных анализах, статины следует отменить или уменьшить дозу); 2) появление болей в мышцах, судорог, уплотнений, локальной или генерализованной мышечной слабости, что может потребовать отмены статина или снижения его дозы, контроля уровней креатинкиназы, а после устранения мышечных симптомов – возможного возобновления статина; 3) потенциальная вероятность развития СД (ухудшения контроля гликемии?), которая явно ниже благоприятных эффектов статинов на сердечно-сосудистый прогноз.

Применение эзетимиба может быть ассоциировано с: 1) повышением уровней аминотрансфераз; 2) взаимодействием с циклоспорином (существенно увеличивают концентрации друг друга в сыворотке крови) и варфарином (требует более частого контроля международного нормализующего отношения – МНО). При использовании ингибиторов PCSK9 возможно развитие: 1) реакций гиперчувствительности (в том числе тяжелых, например гиперчувствительного васкулита); 2) гастроэнтерита; 3) назофарингита. Среди требующих осторожности особенностей применения фибратов: 1) потенциальное взаимодействие с варфарином, требующее более частого контроля МНО; 2) возможность повышения аминотрансфераз; 3) нежелательность применения при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [22, 28].

Общие принципы использования ГЛП при ДНП и СД обоих типов [22, 24, 25, 27, 29]

1. Больным с ДНП рекомендуется оценка липидного профиля (общий ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП, а также ТГ).

2. Сердечно-сосудистый риск при ДНП всегда оценивается как очень высокий.

3. У лиц с ДНП, не получающих диализного лечения, в том числе у реципиентов почечных трансплантатов:

- для снижения сердечно-сосудистого риска в добавление к изменениям образа жизни рекомендуется назначение ГЛП;

- при использовании ГЛП целесообразно стремиться к достижению **целевых уровней ХС ЛПНП**, которыми считают [29]: 1) в целом – $< 1,8$ ммоль/л или снижение на 50%, если исходный уровень составлял 1,8–3,5 ммоль/л; 2) при хорошей переносимости используемого препара-

та – $< 1,4$ ммоль/л; 3) если в течение последних 2 лет применения ГЛП имели место ≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений – $< 1,0$ ммоль/л;

- **обычно рекомендуется прием статина предпочтительно в высокой или максимальной переносимой дозировке**, а при наличии факторов, ограничивающих ее применение (например возраст > 75 лет), – в умеренной дозе [13];

- у лиц с тПН дозировка аторвастатина коррекции не требует, а максимальные дозы розувастатина и симвастатина составляют 10 мг/сут; реципиентам почечных трансплантатов, получающим циклоспорин, не рекомендуется прием аторвастатина и симвастатина, а доза розувастатина должна составлять ≤ 5 мг/сут;

- если несмотря на применение статина не удается достичь уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, к статину рекомендуется добавить эзетимиб; если и эта комбинация не позволяет достичь ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, то в качестве дополнительной меры можно использовать ингибитор PCSK9;

- у лиц с выраженной гипертриглицеридемией (если ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л и особенно $\geq 11,3$ ммоль/л) рекомендуются настойчивый поиск и устранение ее причин, назначение статинов, а при персистировании / нарастании – применение ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот или фибрата (фенофибрата).

4. У больных с ДНП, получающих диализное лечение, ГЛП, как новое назначение (без специальных сердечно-сосудистых показаний, например, наличия острого коронарного синдрома), использовать не следует, однако, если они уже получали это лечение на момент начала диализа, его рекомендуется продолжать.

Антитромбоцитарные препараты при ДНП

Присущий лицам с ДНП очень высокий сердечно-сосудистый риск диктует для многих из них необходимость применения с профилактической целью АСК в дозе 75–100 мг/сут [12, 25]. Это в особенности касается тех, кто уже имеет / имел атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения, а именно: 1) инфаркт миокарда / острый коронарный синдром (ОКС); 2) перенесенные процедуры коронарной или иной реваскуляризации; 3) транзиторную ишемическую атаку; 4) ишемический инсульт; 5) атеросклеротическое поражение периферических артерий; 6) документированные атеросклеротические поражения коронарных и почечных артерий, аневризмы аорты, бляшки в сонных артериях, создающие стенозирование $\geq 50\%$ просвета сосуда [8]. Для лиц с ХБП при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в *post hoc* анализе РКИ НОТ были продемонстрированы отчетливые благоприятные эф-

фекты длительного применения АСК в указанных дозах на сердечно-сосудистый прогноз [25]. В качестве альтернативы АСК при его непереносимости может быть использован клопидогрель, однако его эффективность у лиц со сниженной функцией почек может быть меньше, чем при сохранной их функции. Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, клопидогрель), рекомендуется для больных, перенесших плановое коронарное стентирование (длительностью обычно не менее 6 мес), а также для лиц после ОКС (обычно до 12 мес) [29]. При применении антитромбоцитарных препаратов у больных с ДНП необходимо регулярно оценивать уровень риска кровотечений, принимая во внимание, что он увеличивается по мере снижения функции почек [25].

Контроль гликемии и ее целевые уровни при ДНП

Роль определения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Оценку этого показателя эксперты KDIGO считают ведущим подходом к контролю гликемии у лиц с ДНП (с СД 1-го и 2-го типов всех возрастных групп, включая лиц, получающих диализное лечение, и реципиентов почечных трансплантатов) [9]. В серьезных РКИ было показано, что достижение и поддержание этого показателя в пределах целевых значений существенно уменьшает риск развития и темп прогрессирования микрососудистых (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и, вероятно, также макрососудистых (кардиоваскулярных) осложнений диабета [8]. При ДНП продемонстрированы удовлетворительные корреляции уровней HbA_{1c} с концентрациями глюкозы в крови натощак (в особенности при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) [9].

Обычная кратность оценки HbA_{1c} должна составлять 2 раза в год, а при отсутствии достижения его целевых значений или изменении сахароснижающей терапии она может достигать 4 раз в год [7].

Снижение точности оценки HbA_{1c} при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². На величину HbA_{1c}, наряду с уровнем гликемии, влияют и другие факторы, которые могут затруднять интерпретацию результатов при значительно сниженной функции почек (повышенный оксидативный стресс, метаболический ацидоз, хроническое воспаление) [8]. Увеличению значений HbA_{1c} может способствовать взаимодействие гемоглобина с цианатом, являющимся продуктом метаболизма мочевины *in vivo*. Понижать уровни HbA_{1c} при уремии могут анемия, гемотрансфузии, использование эритропоэз-стимулирующих средств и препаратов железа. Эти причины обуславливают

меньшую степень корреляции HbA_{1c} у лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² с уровнями гликемии, особенно на этапе диализного лечения. Однако ввиду отсутствия лучших альтернатив оценка HbA_{1c} считается важной для контроля гликемического статуса даже и у этой категории больных [9].

В качестве альтернативы оценке HbA_{1c} могут использоваться ежедневный самоконтроль гликемии или непрерывное мониторирование гликемии (НМГ). Применение этих методов в особенности целесообразно у лиц, получающих такие сахароснижающие препараты, прием которых ассоциирован с высоким риском развития гипогликемии. Быстрое развитие и совершенствование технологий НМГ делает для практикующих врачей необходимым своевременное знакомство с этими быстро обновляющимися методами контроля гликемии [7, 9].

Больным с ДНП выбор целевого уровня HbA_{1c} должен осуществляться на индивидуальной основе в пределах от $< 6,5$ до $< 8,0\%$ [9]. Для лиц на диализе оптимальные уровни HbA_{1c} пока не установлены. Относительно более низкие целевые уровни HbA_{1c} ($< 6,5$ или $< 7,0\%$) предпочтительны для больных, у которых: 1) функция почек сохранена или умеренно снижена (ХБП стадий 1–3а); 2) микро- и макрососудистые осложнения СД отсутствуют или имеют небольшую выраженность; 3) возраст более молодой, а ожидаемая продолжительность жизни достаточно большая; 4) риск эпизодов гипогликемии относительно невысокий (есть возможность ежедневного контроля гликемии или НМГ, а также выбора сахароснижающих препаратов с низким потенциалом развития гипогликемии). Напротив, более высокие целевые значения HbA_{1c} ($< 7,5$ или $< 8,0\%$) могут быть приемлемы для тех больных, которые имеют характеристики, противоположные указанным выше. Более благоприятное влияние на прогноз достигается при поддержании HbA_{1c} на более низких из приведенных его целевых уровней (если есть возможность избежать повышения риска гипогликемии). Положительное влияние относительно низких величин HbA_{1c} на прогноз сказывается не сразу: по результатам РКИ, для реализации этого эффекта при СД 1-го типа требуется 2–3 года, а при СД 2-го типа – 4–5 лет [9].

Место метформина в лечении больных с ДНП

Для лиц с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² метформин является сахароснижающим препаратом первой линии [8, 9]. Столь однозначная позиция экспертов обусловлена высокой эффективностью препарата в снижении HbA_{1c} , его способностью предотвращать по-

вышение массы тела, хорошим профилем безопасности, доступностью, наличием установленного благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ UKPDS, SPREAD-DIMCAD) и достаточно высокой осведомленностью врачей широкой практики о подходах к его назначению [7]. Собственно ренопротекторные свойства у метформина в РКИ установлены не были. Неблагоприятного эффекта на функцию почечного трансплантата препарат не дает. Обычно монотерапия метформином приводит к уменьшению величины HbA_{1c} , примерно, на 1,5% [8].

Метформин обычно хорошо переносится, однако, примерно, у 25% больных при использовании короткодействующих форм препарата развиваются побочные желудочно-кишечные эффекты, что в 5–10% случаев приводит к его отмене. Формы с замедленным высвобождением могут лучше переноситься, ввиду чего при развитии таких побочных эффектов на фоне приема короткодействующего метформина может быть оправдана его замена на пролонгированный [9].

Метформин не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде с мочой; период полувыведения составляет около 5 ч. Для лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² существуют опасения увеличения риска развития лактат-ацидоза при приеме метформина, ввиду чего при таком состоянии функции почек его прием считают противопоказанным [8]. Больным, получающим метформин, необходим **регулярный контроль уровней креатинина сыворотки крови с подсчетом СКФ**, его кратность должна быть не реже: 1) 1 раза в год – при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²; 2) 1 раза в 6 мес – при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²; 3) 1 раза в 3 мес – при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м². Снижения дозы препарата обычно не требуется при СКФ > 45 мл/мин/1,73 м², однако при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и наличии факторов риска почечной гипоперфузии или гипоксемии его дозировку следует снизить в 2 раза. При СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² доза метформина должна составлять не более 1000 мг в сутки [9].

Ввиду того, что метформин замедляет всасывание витамина В₁₂ в кишечнике и формирует условия для постепенного развития его дефицита, **контроль уровня этого витамина в крови рекомендуется при длительности приема метформина > 4 лет.** Эту меру считают особенно целесообразной для лиц с факторами риска дефицита витамина В₁₂ (с синдромом мальабсорбции, вегетарианцев) [9].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 типа (иНГЛТ-2)

Механизм действия иНГЛТ-2 и ренопротекция. Действие иНГЛТ-2 включает следующие эффекты [30, 31]: 1) сахароснижающий; 2) натрийуретический; 3) диуретический; 4) плеiotропные. В РКИ применение иНГЛТ приводило к умеренному снижению HbA_{1c} (на 0,3–0,6%), систолического и диастолического АД (на 3–4 и на 1–2 мм рт. ст.), массы тела (на 2–3 кг) [32, 33].

1. Сахароснижающее действие иНГЛТ-2 обусловлено их способностью уменьшать реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах нефрона и индуцировать развитие глюкозурии [34]. В основе эффекта – селективное ингибирование трансмембранного переносчика, обеспечивающего одновременное перемещение (ко-транспорт) молекул глюкозы и ионов натрия из тубулярного пространства через апикальную мембрану внутрь эпителиальных клеток S1-сегмента канальца. Эта мембранная структура обозначается как натрий-глюкозный ко-транспортёр (НГЛТ-2), она обеспечивает реабсорбцию до 90% всей глюкозы, возвращаемой в кровь из первичной мочи. Применение иНГЛТ в условиях нормогликемии приводит к экскреции до 50–80 г глюкозы в день, а при гипергликемии и гиперфильтрации у лиц с СД глюкозурия может превышать 100 г/сут [37]. Степень выраженности сахароснижающего действия этих препаратов уменьшается параллельно снижению гликемии, что обеспечивает низкий риск развития гипогликемии. Она также уменьшается по мере ухудшения функции почек (так как уровень глюкозурии определяется количеством интактных нефронов). Связанные с применением иНГЛТ органопротекторные эффекты от степени выраженности их сахароснижающего действия не зависят [32, 33].

2. Натрийуретический эффект и благоприятное действие на гломерулярную гемодинамику. Параллельно уменьшению реабсорбции глюкозы при применении иНГЛТ-2 снижается реабсорбция ионов натрия, усиливается натрийурез. Это, с одной стороны, способствует умеренному снижению АД, а с другой – активирует механизм тубуло-гломерулярной обратной связи, приводит к уменьшению интрагломерулярного давления и устранению гиперфильтрации [35]. Эти эффекты играют существенную роль в ренопротекторном действии иНГЛТ-2 [36]. Представленные благоприятные эффекты иНГЛТ-2 на гломерулярную гемодинамику синергичны соответствующему действию ингибиторов АПФ и сартанов; ввиду чего совместное применение иНГЛТ-2 с ингибиторами АПФ или с сартанами рассматривают как весьма желательное [37].

3. Диуретическое действие иНГЛТ-2 преиму-

щественно связывают с осмотическим диурезом вследствие возникающей глюкозурии, а также с натрийуретическим эффектом. Натрийуретическим и диуретическим действием иНГЛТ-2 объясняют их позитивное влияние на клинические проявления сердечной недостаточности, отмеченное в РКИ [33, 38, 39].

4. Плеiotропные эффекты. Среди этих благоприятных действий независимых от влияния на гликемию: 1) локальное ингибирование активности НГЛТ-2 в экстраренальных тканях (миокард, поджелудочная железа); 2) благоприятное влияние на натрий-водородные трансэпителиальные транспортеры (сосуды сердца, почки); 3) усиление реабсорбции кетоновых тел в проксимальных канальцах с улучшением локального обеспечения альтернативным источником энергии и улучшением функции митохондрий (почки); 4) потенциальные противовоспалительные, антиоксидантные и антифибротические свойства (почки, сердце) [35, 40].

Данные об улучшении почечного и сердечно-сосудистого прогноза при СД 2-го типа под влиянием иНГЛТ-2 представлены в целом ряде масштабных РКИ (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE, DAPA-HF – см. таблицу) и их мета-анализов [33, 39, 41, 42–44]. Наряду с отчетливым уменьшением сердечно-сосудистого риска (в особенности снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности), препараты этого класса демонстрировали отчетливые ренопротекторные эффекты. Под их влиянием (в том числе на фоне приема оптимальных доз ингибиторов АПФ или сартанов) наблюдалось достоверное уменьшение риска нарастания альбуминурии, удвоения креатинина сыворотки, снижения СКФ, возникновения ТСПН и смерти от почечных причин. Риск прогрессии ДНП снижался в среднем на 33% [33, 39]. Также на фоне приема этих препаратов отмечено уменьшение вероятности развития острого повреждения почек [9]. Положительное влияние иНГЛТ-2 на почечный прогноз отмечалось во всех подгруппах с различными исходными уровнями СКФ, включая лиц с СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² [33]. Выраженность ренопротекторного действия иНГЛТ-2 была наибольшей при исходно сохранной функции почек, а по мере снижения начальной СКФ она уменьшалась; для кардио- и вазопротекторного действия характер связи с исходным уровнем СКФ имел обратную направленность [33, 39].

Переносимость иНГЛТ-2. Среди побочных эффектов препаратов этого класса сообщается о повышении риска развития генитальных микотических инфекций у лиц обоего пола, что связыва-

вают с индуцируемой при их приеме глюкозурией [31]. Снижению риска таких инфекций могут способствовать стандартные средства гигиены (ежедневный душ), а успешная курация большинства манифестных случаев достижима при использовании местных противогрибковых лекарственных средств [9]. Выбор иНГЛТ-2 в качестве сахароснижающего препарата может быть ограничен у пожилых женщин, склонных к рецидивирующим инфекциям мочеполовой системы. Применение иНГЛТ-2 может быть ассоциировано с повышением риска кетоацидоза. Хотя риск развития этого осложнения весьма невелик, однако для лиц, находящихся в состояниях, ассоциированных с повышением вероятности кетоацидоза

(инфекции, гипертермия, хирургические вмешательства, голодание), может требоваться временное прекращение приема иНГЛТ-2 [9]. Для канаглифлозина в нескольких РКИ также сообщалось о повышении риска переломов и ампутаций конечностей; в других РКИ с этим же препаратом, а также в РКИ с иными представителями иНГЛТ-2 эти данные подтверждения не нашли [8, 42, 44].

Принципы назначения иНГЛТ при СД 2-го типа и ДНП. Экспертами KDIGO класс иНГЛТ-2 признан приоритетным в лечении больных с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² наряду с метформином [9]. Ввиду недостаточной изученности, прием этих препаратов не рекомендован реципиентам почечных трансплантатов [7].

Таблица / Table

Некоторые данные крупных РКИ, оценивавших влияние иНГЛТ-2, арГПП-1 и иДПП-4 на течение СД 2-го типа [9]

Some data from large RCTs assessing the effect of inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists-1 and Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the course of type 2 diabetes [9]

Препарат	РКИ, количество больных	Почечные критерии включения	Оценка первичной к.т.		Оценка влияния на ДНП		Побочные эффекты
			Первичная к.т.	Влияние на первичную к.т.	Влияние на альбуминурию	Влияние на темп снижения СКФ*	
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2):							
Эмпаглифлозин	EMPA-REG, 7,020	СКФ≥30	ОССО	↓	↓↓	↓↓	Грибковые поражения гениталий, кетоацидоз
Канаглифлозин	CANVAS, 10,142 CREDENCE, 4,401	СКФ≥30 ACR>300, СКФ 30–90	ОССО Течение ДНП	↓ ↓↓	↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	
Дапаглифлозин	DECLARE, 17,160	СКФ ≥ 60	ОССО	?/↓↓	↓	↓↓	
Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1):							
Ликсизенатид	ELIXA, 6,068	СКФ≥30	ОССО	Незначимо	↓	Незначимо	Незначимые
Лираглутид	LEADER, 9,340	СКФ≥15	ОССО	↓	↓	Незначимо	Ж-К
Семаглутид	SUSTAIN-6, 3,297	СКФ≥30	ОССО	↓	↓	Нет данных	Ж-К
Эксенатид	EXCEL, 14,752	СКФ≥30	ОССО	Незначимо	Нет данных	Нет данных	Незначимые
Албиглутид	HARMONY,9,463	СКФ≥30	ОССО	↓	Нет данных	Нет данных	
Дулаглутид	REWIND, 9,901	СКФ≥15	ОССО	↓	↓	↓	Ж-К
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4):							
Саксаглиптин	SAVOR, 16,492	СКФ≥15	ОССО	Незначимо	↓	Незначимо	ХСН
Алоглиптин	EXAMINE, 5,380	СКФ≥15	ОССО	Незначимо	Нет данных	Нет данных	Незначимые
Ситаглиптин	TECOS, 14,671	СКФ≥30	ОССО	Незначимо	Нет данных	Нет данных	
Линаглиптин	CARMELINA,6979	СКФ≥15	Течение ДНП	Незначимо	↓	Незначимо	

Примечание. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; к.т. – конечная точка; ДНП – диабетическая нефропатия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин; ОССО – основные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин; * с оценкой темпа снижения СКФ и развития терминальной стадии почечной недостаточности; ↓ – достоверное снижение риска на $< 30\%$; ↓↓ – достоверное снижение риска на $> 30\%$; ACR – соотношение альбумин/креатинин мочи; Ж-К – желудочно-кишечные; ХСН – госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности.

Table 1. Some data of major randomized controlled investigations on evaluation of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2), glucagon-like peptide-1 receptors antagonists (GLP-1RAs) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) on diabetes mellitus 2 type natural history [9].

Notes: RCI – randomized controlled investigation; e.p. – end point; DNP – diabetic nephropathy; GFR – glomerular filtration rate; SGLT2 – sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; GLP-1RAs – glucagon-like peptide-1 receptors antagonists; DPP-4i – Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; MCVC – main cardiovascular complications, including myocardial infarction, insult and death from cardiovascular causes; ACR – urine albumin/creatinine ratio; * – with designation of glomerular filtration rate temp decreasing and end-stage renal disease development; ↓ – reliable risk decreasing less 30%; ↓↓ – reliable risk decreasing more 30%; GI – gastro-intestinal; CHF – heart failure hospitalizations.

1. **Применение комбинации иНГЛТ-2 и метформина считают желательным для многих больных с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² независимо от возраста, пола и расы.** Если лица этой категории ранее сахароснижающей терапии не принимали, то на начальном этапе оправдано назначение метформина, к которому затем подключают иНГЛТ-2. Использование такой комбинации в невысоких дозах уже на ранней стадии сахароснижающего лечения рассматривают как выгодный и безопасный органопротекторный подход. Даже для тех больных, у которых целевые уровни HbA_{1c} уже были достигнуты на фоне монотерапии метформином, ряд исследователей высказываются в пользу дополнительного назначения иНГЛТ, мотивируя свою точку зрения соображениями органопротекции и низкого риска гипогликемии.

2. Если у лиц с СД 2-го типа и ДНП целевых уровней гликемии не удается достичь на фоне изменений образа жизни и применения комбинации метформина с иНГЛТ, а также если использование этих препаратов невозможно по различным причинам, то в режим лечения могут быть включены другие сахароснижающие лекарственные средства, среди которых предпочтительными считают арГПП-1, обладающие подтвержденным в РКИ кардио-, вазо- и, возможно, также ренопротекторным потенциалом (см. таблицу).

3. иНГЛТ-2 могут добавляться к другим сахароснижающим средствам у лиц, пока не достигших целевых значений гликемии, а также у тех, кому можно безопасно снизить HbA_{1c} до более низкого целевого значения. Больным, у которых достижение более низких целевых уровней HbA_{1c} может увеличить риск гипогликемии, для облегчения включения в схему лечения иНГЛТ-2 могут потребоваться снижение дозы или отмена альтернативного сахароснижающего средства (кроме метформина!).

4. Среди иНГЛТ-2 предпочтение рекомендуют отдавать препаратам с доказанными благоприятными почечными и сердечно-сосудистыми свойствами; при выборе дозы иНГЛТ-2 следует учитывать уровень СКФ. **Лекарственные средства этого класса не рекомендуют назначать больным с уровнем СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², а при выборе эмпаглифлозина порог СКФ еще выше – не < 45 мл/мин/1,73 м².**

5. Лицам с повышенным риском гиповолемии перед началом применения иНГЛТ-2 следует снизить дозы тиазидовых и петлевых диуретиков. Их нужно информировать о клинических проявлениях дегидратации и артериальной гипотензии;

а в начале лечения – тщательно контролировать жидкостный баланс и АД.

6. При использовании иНГЛТ-2 может развиваться обратимое снижение СКФ, не требующее прерывания приема препаратов этой группы. Степень обратимого снижения СКФ на фоне иНГЛТ-2 может достигать 30% от исходной величины. Даже если после начала применения иНГЛТ-2 отмечено уменьшение уровня СКФ до < 30 мл/мин/1,73 м², то их прием целесообразно продолжать, если это обратимое изменение СКФ не вызвало усиления уремических симптомов или других осложнений уремии. В РКИ CREDENCE прием иНГЛТ-2 в случае снижения СКФ до < 30 мл/мин/1,73 м² продолжался вплоть до начала диализного лечения [9].

Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1)

Механизм действия арГПП-1. Глюкагоно-подобный пептид-1 (ГПП-1) – гормон из семейства инкретинов – секретируется L-клетками слизистой оболочки толстой кишки в ответ на употребление углеводов и стимулирует глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы [10]. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, снижает центральное аппетит-стимулирующее действие, способствуя уменьшению массы тела [7]. Эти позитивные эффекты ГПП-1 при СД 2-го типа значительно снижены. Применение длительно действующих арГПП-1 ассоциировано с благоприятным влиянием на ряд факторов сердечно-сосудистого и почечного риска (гликемию, массу тела, АД), что лишь отчасти объясняет развитие у них органопротекторных эффектов; это позволяет предположить наличие и других (плейотропных) механизмов действия [8]. При сниженной функции почек по выраженности сахароснижающего действия и уменьшению массы тела арГПП-1 превосходят иНГЛТ-2 [7, 9].

Данные об органопротекторных эффектах арГПП-1 получены в ряде серьезных РКИ (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND, AWARD-7), а также в их мета-анализах (см. таблицу) [9, 45, 46]. Суммарно на фоне их применения в сравнении с плацебо у лиц с СД 2-го типа отмечено достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 12%, инсульта – на 16%, инфаркта миокарда – на 9%, общей смертности – на 12% и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 9% [72]. Эти благоприятные эффекты у лиц с ДНП были, по меньшей мере, столь же выражены, как и у больных диабетом без поражения почек. Использование арГПП-1 ассоциировалось также с уменьшением уровней

альбуминурии; данные о замедлении темпа снижения СКФ пока получены лишь для дулаглутида в РКИ AWARD-7 (577 больных с умеренным / выраженным снижением функции почек) [9, 16, 46].

Переносимость арГПП-1. Большинство представителей этого класса применяются в виде подкожных инъекций (имеется лишь один арГПП-1, разрешенный для приема внутрь – семаглутид), что некоторые больные могут находить некомфортным. Наиболее частыми побочными эффектами являются желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея), они дозо-зависимы, их частота варьирует от препарата к препарату [9, 45]. Возможно развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения, а также умеренное увеличение частоты сердечных сокращений. арГПП-1 противопоказаны у лиц с опухолями С-клеток щитовидной железы (медуллярный рак в анамнезе, множественная эндокринная неоплазия 2А типа – МЭН 2А) и у больных, переносивших острый панкреатит [7].

Принципы назначения арГПП-1 касаются больных с СД 2-го типа и ДНП при сохранной и сниженной функции почек, включая реципиентов почечных трансплантатов [9]. У диализных больных, ввиду недостаточных данных о безопасности, при их применении нужна особая осторожность [7, 45].

1. Лицам с СД 2-го типа и ДНП, у которых несмотря на применение метформина и иНГЛТ-2 не удастся достичь избранных целей гликемии, а также у тех, кто не может использовать эти препараты (например при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), рекомендуется назначение арГПП-1. Их приоритетность перед другими сахароснижающими средствами – ингибиторами дипептидил пептидазы-4 (иДПП-4), препаратами сульфонилмочевины, акарбозы, инсулина, тиазолидиндионами – при ДНП обосновывают благоприятными эффектами арГПП-1 на сердечно-сосудистый прогноз и альбуминурию. Так, иДПП-4 снижают уровни HbA_{1c} и ассоциированы с низким риском гипогликемии, однако в РКИ они отчетливых благоприятных сердечно-сосудистых и почечных эффектов не показали. Выбор арГПП-1 особенно оправдан у лиц, имеющих атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения. Назначение любых сахароснижающих средств требует учета предпочтений больных, сопутствующих состояний, стоимости, уровня СКФ.

2. При выборе арГПП-1 эксперты KDIGO рекомендуют отдавать предпочтение препаратам с доказанным в РКИ органопротекторным потен-

циалом, называя в их числе лираглутид, инъекционный семаглутид и дулаглутид.

3. Для уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов арГПП-1 их дозы в начале применения должны быть низкими с последующим повышением путем медленного титрования. Стандартные дозы для лираглутида – 1,2 и 1,8 мг 1 раз в сут; для семаглутида (инъекционного) – 0,5 и 1,0 мг 1 раз в неделю; для дулаглутида – 0,75 и 1,5 мг 1 раз в неделю. Дозировки этих препаратов не требуют коррекции при снижении функции почек. Для лираглутида и семаглутида имеется указание на ограниченность данных по применению при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; дулаглутид противопоказан при СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73 м².

4. **Не следует использовать арГПП-1 в комбинации с иДПП-4!** Это связано с тем, что иДПП-4 уменьшают выведение арГПП-1. Наличие у арГПП-1 доказанного кардиопротекторного потенциала может для лиц, уже получающих иДПП-4, мотивировать рассмотрение вопроса их замены на арГПП-1.

5. Изолированное применение арГПП-1 ассоциировано с низким риском развития гипогликемии (в том числе у лиц на диализе), однако, этот риск может возрастать при их совместном использовании с другими сахароснижающими средствами, особенно с препаратами сульфонилмочевины и инсулина. Ввиду этого при назначении арГПП-1 лицам, уже получающим препараты сульфонилмочевины и/или инсулина, могут потребоваться снижение их дозы или отмена.

Завершая настоящее обсуждение, подчеркнем мультидисциплинарный характер проблемы ДНП и необходимость участия в выработке лечебной тактики специалистов различного профиля (нефролога, эндокринолога, кардиолога, диетолога и др.). Для улучшения лечебных подходов крайне важна своевременная информированность практикующих врачей о результатах современных исследований и об основных принципах действующих отечественных и мировых рекомендаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. *Сах диаб* 2020;23(S2):36-41. doi: 10.14341/DM23S2
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sah diab* 2020;23(S2):4-102. (In Russ.)
2. Томили娜 НА. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. ГЭОТАР-Медиа, М., 2017; 136 с.
Tomilina NA. Chronic kidney disease. Selected chapters of nephrology. GEOTAR-Media, M., 2017; 136 p. (In Russ.)
3. Gomez LA, Lei Y, Devarapu SK, Anders H-J. The diabetes

pandemic suggests unmet needs for «CKD with diabetes» in addition to «diabetic nephropathy»— implications for pre-clinical research and drug testing. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1292-1304. doi: 10.1093/ndt/gfx219

4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1):67-77

Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint Petersburg)* 2015;19(1):67-77. (In Russ.)

5. Pugliese G, Penno G, Natali A et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». *J Nephrol* 2020;33(1):9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x

6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116

7. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(S1):S135-S151. doi: 10.2337/dc20-S004

8. Cosentino FGPJ, Aboyans V, Bailey C.J. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz108

9. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int* 2020; (In Press) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>

10. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. М., 2014; 1-39

Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IYa et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus*. М., 2014; 1-39. (In Russ.)

11. Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez RR, Lavozy C, Rayego-Mateos S. Special Issue «Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment». *J Clin Med* 2020;9(3):813. doi: 10.3390/jcm9030813

12. Добронравов ВА, Шестакова МВ. *Нефрология. Национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 337-349

Dobronravov VA, Shestakova MV. *Nephrology. National guide*. GEOTAR-Media, М., 2016; 337-349. (In Russ.)

13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678

14. Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019;42: 731-754. doi: 10.2337/dci19-0014

15. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1259-1268. doi: 10.1681/ASN.2016030378

16. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:152-168. doi: 10.1038/nrneph.2016.187

17. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2019;10(5):269-279. doi: 10.4239/wjcd.v10.i5.269

18. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int* 2017;92(3):313-323. doi:10.1016/j.kint.2016.12.034

19. Formanek P, Salisbury-Afshar E, Afshar M. Helping Pa-

tients With ESRD and Earlier Stages of CKD to Quit Smoking. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):255-266. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.057

20. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-1357. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15026

21. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy33

22. Багрий АЭ, Дядык АИ, Хоменко МВ и др. Гиполипидемические препараты: возможности и перспективы применения. Сообщение 3. Применение статинов у отдельных категорий больных. *Атеросклероз* 2016;12(3):61-77

Bagriy AE, Dyadyk AI, Khomenko MV et al. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 3. Statin's using in different patient's category. *Atherosclerosis* 2016;12(3):61-77. (In Russ.)

23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003

24. Pryor JB, Weber BR, Weber JV et al. Lipid-lowering agents for the treatment of hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: a review. *Drugs Ther Perspect* 2019;35:431-441. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-019-00646-4>

25. Kosmas CE, DeJesus E, Souria E et al. Effects of statins on cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Clin Med Insights:Therapeutics* 2017;9:1-5. doi: 10.1177/1179559X17719029

26. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K-U et al. KDIGO 2012 Clinical practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73

27. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *Quart J Med* 2017;110(8):493-500. doi: 10.1093/qjmed/hcx040

28. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2019;39(2):e38-e81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073

29. Багрий АЭ, Дядык АИ, Хоменко МВ и др. Гиполипидемические препараты: возможности и перспективы применения. Сообщение 1. Нестатиновые гиполипидемические лекарственные средства. *Атеросклероз* 2016;12(1):61-68

Bagriy AE, Dyadyk AI, Khomenko MV et al. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 1. Non-statin hypolipidemic medications. *Atherosclerosis* 2016;12(1):61-68. (In Russ.)

30. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

31. Смолина МО, Бенимецкая КС, Рагино ЮИ, Воевода МИ. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз* 2018;14(3):70-77. doi: 10.15372/ATER20180311

Smolina MO, Benimetskaya KS, Ragino YI, Voevoda MI. PCSK9: new victory and horizons. *Atherosclerosis*. 2018;14(3):70-77. (In Russ.)

32. Shivakumar O, Sattar N, Wheeler DC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i43-i47. doi: 10.1093/ndt/gfz292

33. Шумилова НА, Павлова СИ. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты. *Acta medica Eurasica* 2019;1:44-51

Shumilova NA, Pavlova SI. Glyphosine derivatives: glycemic and non-glycemic effects. *Acta medica Eurasica* 2019;1:44-51. (In Russ.). URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/6/>

34. Zelner TA, Wiviott SD, 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;393:31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

35. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i3-i12. doi: 10.1093/ndt/gfz230

36. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290

37. Bonora BM, Avogaro A., Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 Inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538

38. Herrington WG, Preiss D, Haynes R et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11(6):749-761. doi:10.1093/ckj/sfy090

39. Багрий АЭ, Супрун ЕВ, Михайличенко ЕС, Голодников ИА. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(4):79-85. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858

Bagriy AE, Suprun YeV, Mykhailichenko IS, Golodnikov IA. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. *Russ J Cardiol* 2020;25(4):79-85. (In Russ.)

40. Täger T, Atar D, Agewall S et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* Apr 2020; (In Press). doi: 10.1007/s10741-020-09954-8

41. Gorriz JL, Navarro-Gonzalez JF, Ortiz A et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i13-i23. [https://doi: 10.1093/ndt/gfz237](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz237)

42. Lo KB, Gul F, Ram P et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2020;10:1-10. doi: 10.1159/000503919

43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

44. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL 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;7:845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6

45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744

46. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-785. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30249-9

47. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Багрий Андрей Эдуардович, д-р мед. наук
283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра внутренних болезней № 2, заведующий кафедрой. Тел. раб. (деканат факультета интернатуры и последипломного образования): +38(062)344-40-78, моб.+38(071)317-

31-98, +38(066)605-38-73 (Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0295-3724

Доц. Хоменко Марина Владимировна, канд. мед. наук
283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», факультет интернатуры и последипломного образования, кафедра терапии им. проф. А.И. Дядька. Тел.: +38(071)331-46-88; +38(050)202-86-88 (Viber); E-mail: mv.homenko@gmail.com

Шверова Олеся Игоревна

283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра внутренних болезней № 2, ординатор. Тел. +38(071)419-17-46; E-mail: alessyashverova@mail.ru

Титиевская Анастасия Ильинична

283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра внутренних болезней № 2, ординатор. Тел. +38(071)345-59-14; e-mail: aa.titievskaya@gmail.com

About the authors:

A.E. Bagriy.

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, chief of the chair. Phone: +38 (062)3444078 (post-graduate education faculty); mob. +38(071)317-31-98, +38(066) 605-38-73(Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0295-3724

Associated prof. Marina V. Khomenko (MD, PhD)

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M. Gorkiy», Post-graduate education Faculty, Chair of therapy named after professor A.I. Dyadyk, docent. Phone: +38(071)331-46-88; +38 (050)202-86-88 (Viber); E-mail: mv.homenko@gmail.com

Olesya I. Shverova (MD)

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, resident. Phone: Тел. +38(071)419-17-46; E-mail: alessyashverova@mail.ru

Anastasiya I. Titievskaya (MD)

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, resident. Phone: +38(071) 345-59-14; E-mail: aa.titievskaya@gmail.com

Поступила в редакцию: 31.08.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 31.08.2020

Accepted for publication: 24.12.2020