

© Е.С. Крутиков, В.А. Цветков, С.И. Чистякова, Р.О. Акаев, 2021
УДК 616.379-008.64-08 : 615.272.3

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

Е.С. Крутиков¹, В.А. Цветков^{1}, С.И. Чистякова¹, Р.О. Акаев²*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

¹Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия; ²Грозненская центральная районная больница, г. Грозный, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Полученные в клинических исследованиях последних лет данные о возможном нефропротекторном эффекте ингибиторов натрий-глюкозотранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2) при сахарном диабете (СД) 2-го типа обуславливают необходимость дальнейшего изучения влияния данных препаратов на факторы риска поражения почек. **ЦЕЛЬ:** изучение влияния иНГЛТ-2 эмплаглифлозина в составе комбинированной терапии на основные механизмы повреждения почек у больных с СД 2-го типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено клиническое рандомизированное в параллельных группах исследование нефропротективных эффектов иНГЛТ-2 эмплаглифлозина у больных с СД 2 типа в течение 2-х лет. В исследование были включены 244 больных с СД 2-го типа с сохранённой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и умеренной артериальной гипертензией (АГ), ранее принимавших периндоприл и индапамид, при этом не достигших целевых значений артериального давления (АД). Пациенты рандомизированы на 2 группы: I группа (n=120) принимали периндоприл 10 мг в сутки, индапамидретард 1,5 мг в сутки, β-адреноблокатор карведилол 12,5–25 мг 2 раза в сутки; II группа (n=124) дополнительно назначен эмплаглифлозин 25 мг в сутки. Конечными точками исследования были показатели СКФ, альбуминурии и почечного кровотока, оценённого по данным доплерографии. Также изучены динамика АД и гликемического контроля. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что эмплаглифлозин в составе комплексной терапии при СД 2 типа способен снижать альбуминурию и предотвращать уменьшение СКФ в течение 2-летнего периода наблюдения. Применение эмплаглифлозина способствовало улучшению скоростных показателей почечного кровотока и снижению внутривисцерального сосудистого сопротивления, а также оказывало коррегирующий эффект на суточную динамику АД и гликемический контроль. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эмплаглифлозин улучшает показатели внутривисцеральной и системной гемодинамики, предотвращает снижение СКФ, уменьшает альбуминурию и улучшает гликемический контроль при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, ингибиторы натрий глюкозного котранспортёра глюкозы 2-го типа

E.S. Krutikov¹, V.A. Tsvetkov^{1}, S.I. Chistyakova¹, R.O. Akaev²*

EFFICIENCY OF EMPAGLIFLOZIN IN COMBINED NEPHROPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia; ²Grozny Central District Hospital, Grozny, Chechen Republic, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The data obtained in clinical studies of recent years of the possible inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) nephroprotective effect in type 2 diabetes mellitus necessitate the further study of these drug's effect on kidney injury risk factors. **THE AIM:** to study the effect of SGLT2 inhibitor empagliflozin as part of combination therapy on the main mechanisms of kidney damage in patients with type 2 diabetes. **PATIENTS AND METHODS.** We have completed a clinical randomized study in parallel groups in patients with type 2 diabetes of nephroprotective effects of SGLT2 inhibitor empagliflozin during 2 years. The study included 244 patients with type 2 diabetes with a preserved glomerular filtration rate (GFR) and moderate arterial hypertension (AH), who had previously taken perindopril and indapamide, but did not reach target blood pressure (BP) values. Patients were randomized into 2 groups: Group I (n = 120) took Perindopril 10 mg per day, Indapamide retard 1.5 mg per day, β-blocker Carvedilol 12.5-25 mg 2 times a day; Group II (n = 124) was additionally prescribed empagliflozin 25 mg

Контактная информация:

*Цветков В.А. 295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, доцент. Тел.: +79788611539; E-mail: vlatstvetkov@gmail.com ORCID: 0000-0003-0477-0435

Corresponding author:

*Ass. Prof. Vladimir A. Tsvetkov. 295006, Simferopol, Russia, Lenin avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79788611539; E-mail: vlatstvetkov@gmail.com ORCID: 0000-0003-0477-0435

per day. The study endpoints were GFR changes, albuminuria, and renal blood flow as measured by Doppler imaging. Also studied the dynamics of blood pressure and glycemic control. **RESULTS.** It was found that empagliflozin as part of complex therapy for type 2 diabetes is able to reduce albuminuria and prevent a decrease in GFR within a 2-year follow-up period. The use of empagliflozin promoted an increase in the rate of renal blood flow and a decrease in intrarenal vascular resistance and had a corrective effect on the daily dynamics of blood pressure and glycemic control. **CONCLUSION.** Empagliflozin improves intrarenal and systemic hemodynamics, prevents a decrease in GFR, reduces albuminuria, and improves glycemic control in type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hypertension, empagliflozin

Для цитирования: Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной нефропротективной терапии у больных с сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология* 2021;25(6):56-62. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

For citation: Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O. Efficiency of empagliflozin in combined nephroprotective therapy in patients with diabetes mellitus type 2. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):56-62. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2021-25-6-56-62

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из наиболее грозных осложнений при сахарном диабете (СД), во многом определяющим прогноз для данной категории пациентов. ДН наблюдается примерно у трети всех больных с СД и занимает важное место среди всех причин развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. Также установлена тесная взаимосвязь между развитием и прогрессированием ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обозначаемая как кардиоренальный континуум, который имеет очень большую значимость в клинической картине СД [3].

Данные современных исследований указывают на многофакторность патогенеза ДН. Среди основных механизмов её развития рассматривают метаболические нарушения, связанные с патологией углеводного, липидного обмена, изменения системной гемодинамики, обусловленные артериальной гипертензией (АГ), выявляемой у 80 % пациентов с СД 2 типа, развитие системного воспалительного ответа и др. В результате воздействия данных факторов развиваются нарушения внутривисцеральной гемодинамики, повреждение базальной мембраны почечных клубочков, что приводит к альбуминурии, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и в итоге прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистой патологии [2].

Таким образом, приоритетной задачей в лечении СД, помимо достижения гликемического контроля, является обеспечение максимальной органопротекции, в первую очередь в отношении почек и сердечно-сосудистой системы [4]. На сегодняшний день наиболее доказанными нефропротекторными свойствами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II [1, 2]. Однако, несмотря на их широкое применение в кли-

нической практике, распространённость и тяжесть поражения почек при СД остаётся крайне высокой.

Перспективным направлением в повышении эффективности лечения больных с СД 2-го типа является использование ингибиторов натрий глюкозного котранспортёра глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2). Данные недавно завершённых клинических исследований EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), e CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), DECLARE-TIMI-58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) продемонстрировали обнадеживающие результаты в отношении уменьшения альбуминурии и предотвращения прогрессирования ХБП у больных с СД 2 типа [5, 6, 7]. Однако нефропротекторные механизмы иНГЛТ-2 остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучение влияния ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина в составе комбинированной терапии на основные механизмы повреждения почек у больных с сахарным диабетом 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах нефропротекторных эффектов комбинированной терапии с включением иНГЛТ-2 эмпаглифлозина у больных с СД 2 типа. Для рандомизации был применен метод последовательных номеров. Каждому пациенту присваивался номер, являющийся случайным числом из таблицы случайных чисел, затем эти номера ранжировались в порядке возрастания, и больные были распределены в две группы.

Участники исследования и критерии соответствия. В исследование были включены

244 пациента с СД 2 типа в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени в возрасте 40–65 лет, давшие добровольное информированное согласие. Критериями не включения в исследование были: СД 1 типа, СД 2 типа в выраженной декомпенсацией гликемии (гликемия натощак более 15 ммоль/л и/или уровень HbA1c более 11% и/или диабетический кетоацидоз); АГ 3 степени или симптоматический характер АГ; наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или острого нарушения мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA (1984); выраженное поражение почек с СКФ менее 60 мл/мин и уровнем суточной альбуминурии более 300 мг/л; непереносимость лекарственных препаратов, используемых в исследовании; злокачественные новообразования и прочие состояния, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни менее 5 лет. Критерии исключения из исследования: отказ самого пациента или по решению врача-исследователя при нарушении протокола исследования или появлении побочных эффектов проводимой терапии. Также были обследованы 30 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу, сопоставимых по демографическим и антропометрическим показателям с обследуемыми пациентами.

Условия проведения. Исследование проводилось у пациентов терапевтического и поликлинического отделений ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7».

Продолжительность исследования. Пациенты включались в исследование в течение 6 мес с определением исходных показателей СКФ, альбуминурии, HbA1c, почечного кровотока, АД. На протяжении всего периода наблюдения пациенты ежедневно проводили самоконтроль гликемии и АД, каждые 3 мес определялись показатели СКФ и альбуминурии. Общая продолжительность исследования составила 2 года, при его завершении всем больным повторно проводили определение суточной динамики АД и доплерографию сосудов почек.

Описание медицинского вмешательства. Больные, включенные в исследование, получали длительную (не менее 2 лет, в среднем $2,9 \pm 0,5$ лет) антигипертензивную терапию, включающую иАПФ и тиазидоподобный диуретик в средних дозировках, при этом целевые значения АД у них достигнуты не были. Все пациенты получали сахароснижающие препараты: метформин 1500–2000 мг (100% обследуемых лиц) и гликлазид

замедленного высвобождения в дозе 60–120 мг (52,5% больных).

В зависимости от использованного метода лечения больные были рандомизированы на две группы, сопоставимых по демографическим, антропометрическим и анамнестическим показателям.

Пациентам I группы терапии ($n=120$) назначалась антигипертензивная терапия, включающая прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла 10 мг в сутки, тиазидоподобного диуретика – индапамида ретард 1,5 мг в сутки и дополнительно к данному лечению добавлялся β -адреноблокатор карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием при необходимости и хорошей переносимости до 25 мг 2 раза в сутки.

Пациенты II группы терапии ($n=124$) получали лечение, включающее периндоприл 10 мг в сутки, индапамид ретард 1,5 мг в сутки, карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки с титрованием при необходимости до 25 мг 2 раза в сутки и дополнительно иНГЛТ-2 эмпаглифлозин 25 мг в сутки однократно.

Кроме антигипертензивной терапии, все пациенты с АГ – гиполипидемическую терапию – аторвастатин 20–40 мг/сут.

Исходы исследования. В качестве конечных суррогатных точек исследования оценивали показатели СКФ, альбуминурии и почечного кровотока. Дополнительными точками были показатели АД и гликемического контроля – уровень HbA1c и частота серьезных гипогликемических состояний.

Методы регистрации исходов. Для оценки функционального состояния почек проводились определение экскреции белка в суточной моче методом иммуноферментного анализа и расчет СКФ по формуле CKD-EPI. Дополнительно проводилось доплерографическое исследование внутривисцеральных сосудов на аппарате «Philips HD-7» (Нидерланды). Внутривисцеральный кровоток изучался на уровне магистральной почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях с обеих сторон. При этом исследовались максимальная систолическая (V_{max}), минимальная диастолическая (V_{min}) скорости кровотока и индекс резистивности (IR). Для оценки суточной динамики АД использовали его суточное мониторирование (СМАД) с помощью программно-аппаратного комплекса «БиПиЛАБ» (Россия) в соответствии с принятыми стандартами [8].

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол № 5 от 07.05.2019 г.

Статистический анализ. Предварительно размер выборки не рассчитывался. Статистический анализ полученных данных проводили с применением программного обеспечения «TIBCO Statistica 10.0» (США). Характер распределения количественных признаков оценивался по методу Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях выявлено несоответствие признаков закону нормального распределения. Полученные количественные данные выражались в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (25-й, 75-й процентиля), а категориальные – частоты и доли в %.

Оценку различий между двумя выборками проводили с помощью критерия Манна–Уитни (U). Критерий Вилкоксона (критерий T) применялся для связанных выборок для сравнения показателей до и после лечения. Нулевая статистическая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. Основные демографические, антропометрические и анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Необходимо отметить, что, по данным СМАД, у всех пациентов на момент включения в исследование не были достигнуты целевые значения АД, наблюдались прогностически неблагоприятные высокие значения ПАД, и у 55 % больных отмечалось недостаточное снижение или повышение АД в ночное время (см. табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных больных на момент включения в исследование Characteristics of the examined patients at the time of inclusion to the study

Показатель	Больные с СД 2 типа и АГ (n=244)
Возраст, лет	58,5±3,5
Женщины, %	59
Мужчины, %	41
Индекс массы тела, кг/м ²	34,1±1,5
Длительность СД, лет	5,2±1,8
Длительность АГ, лет	5,9±1,7
НbA1c, %	7,8 (7,2; 8,4)
Офисное САД, мм рт. ст.	168 (156; 172)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	96 (92; 98)
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	158 (148; 170)
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	88 (84; 96)
Среднее ПАД, мм рт. ст.	70 (64; 74)
Циркадный ритм АД «Dipper», %	35
Циркадный ритм АД «Non dipper», %	48
Циркадный ритм АД «Night peaker», %	7
Циркадный ритм АД «Over dipper», %	10

Для комплексного анализа функционального состояния почек у пациентов, включенных в исследование, нами исходно был определен уровень суточной альбуминурии и СКФ, изучено состояние внутривисцеральной гемодинамики (табл. 2).

Выявлено, что исследуемые пациенты имели снижение показателей СКФ и высокий уровень альбуминурии по сравнению с группой практически здоровых лиц. При изучении почечной гемодинамики было выявлено, что у всех обследованных пациентов с СД 2 типа и АГ наблюдается обеднение внутривисцерального кровотока, характеризующееся снижением Vmax. и Vmin. кровотока в сегментарных почечных артериях по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Основные результаты исследования

Полностью протокол исследования выполнили 236 пациента, 6 больных были исключены из-за нарушения протокола, 2 человека (по одному в каждой группе) умерли от причин, несвязанных с основным заболеванием. Через 2 года проводимой терапии всем участникам были повторно определены показатели функционального состояния почек (табл. 3).

По результатам проведенного исследования установлено, что оба изученных варианта терапии в одинаковой степени предотвращают снижение показателя СКФ при СД 2 типа и АГ в течение 2 лет. В то же время, получены отличия при анализе числа пациентов с СД 2 типа и АГ, у которых на фоне проводимой терапии СКФ снизилась более чем на 30 % от исходных цифр, несмотря на проводимое лечение. В I группе пациентов снижение СКФ более чем на 30 % через 2 года наблюдения составило 9 человек (7,5 %), в группе лиц, получавших эмпаглифлозин, их число было значительно меньше – 5 человек (4 %), $p=0,042$. В обеих группах через 2 года было достигнуто снижение альбуминурии, при этом добавление эмпаглифлозина к лечению позволило добиться более выраженного антиальбуминурического эффекта. Также иНГЛТ-2 оказывало более благоприятное влияние на почечную гемодинамику. Так, приём данной комбинации через 2 года терапии привёл к повышению скоростных показателей и снизил внутривисцеральное сосудистое сопротивление.

Дополнительные результаты исследования.

На фоне назначенной терапии уже к 4-й неделе исследования целевого АД достигли 72 % у пациентов I группы и 79,5 % у пациентов II группы ($p=0,52$), к 12-й неделе исследования целевых цифр АД достигли 82 % у пациентов I группы и 87 % у пациентов II группы ($p=0,46$). Через 2 года

Таблица 2 / Table 2

Исходные показатели функционального состояния почек у обследованных пациентов
Initial indicators of the kidneys functional state in the examined patients

Показатель	Больные с СД 2 типа и АГ (n=244)	Контроль (n=30)	Попарное сравнение по критерию Манна–Уитни
Суточная экскреция альбуминов с мочой, мг/сут	166 (94; 228)	6 (4; 8)	p=0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (68; 82)	112 (110; 114)	p=0,022
V _{max} , см/с	36 (32; 38)	56 (52; 58)	p=0,032
V _{min} , см/с	12 (10; 14)	25 (22; 27)	p=0,027
Индекс резистивности, IR	0,67 (0,62; 0,69)	0,56 (0,52; 0,58)	p=0,039
Пульсационный индекс, PI	1,4 (1,2; 1,6)	0,86 (0,84; 0,88)	p=0,034

Таблица 3 / Table 3

Показатели функционального состояния почек у пациентов с СД 2 типа через 2 года терапии
Indicators of the kidneys functional state in patients with type 2 diabetes after 2 years of therapy

Показатель	I группа до лечения (n=120)	I группа через 2 года лечения (n=117)	II группа до лечения (n=124)	II группа через 2 года лечения (n=119)	Отличия между группами после лечения по критерию Манна–Уитни
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (68; 82)	72 (66; 74)	77 (69; 83)	76 (68; 82)	p=0,53
Суточная экскреция альбуминов с мочой, мг/сут	166 (94; 228)	88 (56; 102)*	168 (96; 230)	26 (18; 34)*	p=0,024
V _{max} , см/с	36 (32; 38)	42 (38; 46)*	36 (32; 38)	46 (42; 52)*	p=0,52
V _{min} , см/с	12 (10; 14)	14 (12; 15)*	12 (10; 14)	18 (17; 20)*	p=0,036
Индекс резистивности, IR	0,67 (0,62; 0,69)	0,66 (0,65; 0,67)	0,67 (0,62; 0,69)	0,6 (0,59; 0,61)	p=0,038

Здесь и в табл. 4: * Отличие показателей до и через 2 года проводимой терапии по критерию Вилкоксона на фоне лечения, p<0,05.
 * The difference in indicators before and after 2 years of therapy according to the Wilcoxon criterion against the background of treatment, p<0.05.

Таблица 4 / Table 4

Показатели СМАД у пациентов с СД 2 типа через 2 года терапии
Indicators of 24-hour blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes after 2 years of therapy

Показатель	I группа до лечения (n=120)	I группа через 2 года лечения (n=117)	II группа до лечения (n=124)	II группа через 2 года лечения (n=119)	Отличия между группами после лечения по критерию Манна–Уитни
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	158 (148; 170)	128 (126; 132)*	156 (148; 168)	126 (124; 128)*	p=0,53
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	88 (84; 96)	78 (77; 80)*	86 (84; 96)	76 (75; 77)*	p=0,54
Среднее суточное ПАД, мм рт. ст.	70 (64; 74)	50 (49; 52)*	70 (64; 72)	50 (48; 51)*	p=0,62

наблюдения целевое АД в I группе больных составило 78 %, во II группе пациентов 86 % (p=0,38). Также к 12-й неделе исследования выявлено значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными цифрами в обеих группах больных с СД 2 типа и АГ. При этом между показателями АД I и II групп пациентов отличий не было выявлено.

Через 2 года терапии всем пациентам был проведен контроль СМАД (табл. 4).

На фоне проводимого лечения в обеих группах пациентов с СД 2 типа и АГ отмечалась нормализация циркадного ритма. Через 2 года терапии количество «non-dipper» пациентов уменьшилось в 2,4 раза в I группе и 3,3 раза во II группе (p=0,34). Через 2 года лечения «night peaker» пациенты в обеих группах пациентов не выявлялись.

Добавление эмпаглифлозина к лечению обследованных больных способствовало снижению уровня HbA_{1c} через 2 года до 7,2 (7,0; 7,5) по сравнению с исходным – 7,9 (7,3; 8,4), p=0,033.

Нежелательные явления. В течение исследования было выявлено повышение частоты клинически значимых случаев урогенитальной инфекции в группе больных, получавших эмпаглифлозин. Так, во II группе данное осложнение наблюдалось у 11 человек (9,2 %), в I группе – у 6 пациентов (5,1 %), p=0,020. При этом необходимости в прекращении иНГЛТ-2 не возникло. При анализе частоты развития тяжелых гипогликемических состояний в исследуемых группах различий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования.

Полученные результаты применения эмпаглифлозина в составе комплексной терапии при СД 2 типа в сочетании с АГ показали его высокую эффективность в снижении уровня альбуминурии, а также торможение прогрессирования ХБП в течение 2-летнего курса лечения. Установлено улучшение показателей внутрисочечной гемодинамики на фоне добавления иНГЛТ-2 по сравнению с «классической» схемой лечения на основе иАПФ. Выявлены дополнительный корригирующий эффект в отношении показателей АГ и снижение HbA1c на фоне назначения эмпаглифлозина при отсутствии значимых нежелательных последствий терапии.

Обсуждение основного результата исследования. Данные многочисленных популяционных исследований демонстрируют критическую значимость для течения и прогноза поражения почек и сердечно-сосудистой системы, а также их взаимосвязанность при СД 2 типа [3]. Таким образом, одной из важнейших задач терапевтической стратегии при СД являются лечебно-профилактические мероприятия в отношении диабетического поражения почек и сердца. В соответствии с общепризнанными рекомендациями с этой целью для всех пациентов необходимо назначение препаратов, подавляющих активность РААС: иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, и продолжается поиск других средств, позволяющих повысить эффективность органопротекторной терапии при СД [2]. Метаанализ T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz et al. показал способность иНГЛТ-2 снижать риск прогрессирования ХБП при СД 2 типа, однако, результаты многоцентровых клинических исследований не отражают конкретные механизмы воздействия данных препаратов на функциональное состояние почек [9].

В нашей работе проведено изучение влияния эмпаглифлозина в сочетании с комплексной антигипертензивной терапией (иАПФ в том числе) как на маркеры повреждения почек, так и на показатели почечного кровотока, а также основные факторы риска патологии почек: АГ и гликемический контроль. Полученные нами данные, в целом, согласуются с данными многоцентровых исследований и указывают на способность эмпаглифлозина значимо уменьшать показатели альбуминурии и предотвращать снижение СКФ у больных с СД 2 типа и АГ на протяжении 2-летнего курса терапии. Результаты настоящего исследования указывают на

обеднение почечного кровотока у всех обследованных больных с СД 2 типа и АГ. При этом назначение эмпаглифлозина привело к повышению V_{max} и в особенности V_{min} в сегментарных почечных артериях, а также позволило снизить показатели внутрисочечного сопротивления. Также нами выявлено улучшение показателей гликемического контроля со значимым снижением уровня HbA1c при отсутствии возрастания частоты гипогликемических состояний. Включение в состав терапии при СД 2 типа и АГ эмпаглифлозина не привело к дополнительному снижению средних суточных величин САД и ДАД, но способствовало уменьшению ПАД и нормализовало суточный профиль АД, снизив частоту прогностически неблагоприятных вариантов с недостаточным понижением ночного АД или его повышения в ночные часы.

Рядом исследователей показано уменьшение почечной гиперфильтрации, снижение активности локальной РААС, уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гипертрофии, а также уменьшение активности симпатно-адреналовой системы [10–12]. Таким образом, иНГЛТ-2 можно рассматривать в качестве не только сахароснижающего препарата, но и эффективного метода нефропротекции при СД 2 типа.

Ограничения исследования. Полученные нами результаты, указывающие на однозначно положительные почечные эффекты при СД 2 типа, имеют определенные ограничения. Так, достаточно малый период наблюдения не позволяет оценивать длительность торможения прогрессирования ХБП у данных больных. Требуется дальнейшего изучения прогностическая роль возрастания частоты урогенитальной инфекции на фоне применения иНГЛТ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на определённые успехи в изучении патогенеза ДН и введение в широкую клиническую практику при СД препаратов, блокирующих РААС, проблема диабетического поражения почек остаётся крайне актуальной. В настоящее время проводятся исследования нефропротекторных свойств многих сахароснижающих препаратов, в том числе иНГЛТ-2. Результаты последних многоцентровых исследований выявили способность данных лекарственных средств уменьшать альбуминурию и замедлять темпы снижения СКФ. Однако необходимо уточнение механизмов влияния иНГЛТ-2 на почки.

Данные настоящего исследования по изучению эффективности эмпаглифлозина в составе комплексной терапии при СД 2 типа в сочетании

с АГ выявили его способность снижать альбуминурию и предотвращать уменьшение СКФ в течение 2-летнего периода наблюдения. Также добавление иНГЛТ-2 способствовало улучшению показателей внутрипочечной гемодинамики по сравнению с традиционной терапией на основе только иАПФ. Кроме того, эмпаглицозин оказывал дополнительный корректирующий эффект в отношении показателей суточной динамики АД и приводил к безопасному снижению HbA1c.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет* 2020;23(2S):4–102. doi: 10.14341/DM12507
2. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus* 2020;23(2S):4–102. (In Russ.)
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67–77
4. 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. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
6. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
7. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413–1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
8. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37(19):1526–1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
10. Parati G, Stergion G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32(7):1359–1366. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221
11. Zelniker 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(10166):31–39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
12. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025–1029. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275
13. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Curr Diab Rep* 2018;18(5): 27. doi: 10.1007/s11892-018-0992-6
14. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016; 39 (2): 165–171. doi: 10.2337/dcS15-3006

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

Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич, д-р мед. наук
295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Ме-

дицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, зав. кафедрой. Тел.: +79788368701; E-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

Доц. Цветков Владимир Александрович, канд. мед. наук
295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины. Тел.: +79788611539; E-mail: vlaltsvetkov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0477-0435

Чистякова Светлана Игоревна, канд. мед. наук
295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, ассистент. Тел.: +79787232600; E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3505-2658

Акаев Рустам Олхазурович
364029, г. Грозный, ул. М.Х. Митаева, д. 32. Государственное бюджетное учреждение «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-нефролог. Тел.: +79288874990, E-mail: akaevrustam1975@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3897-8042

About the authors:

Prof. Evgeniy S. Krutikov MD, PhD, DMedSci
295006, Simferopol, Russia, Lenin Avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79788368701; E-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

Vladimir A. Tsvetkov PhD, CMedSci
295006, Simferopol, Russia, Lenin Avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79788611539; E-mail: vlaltsvetkov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0477-0435

Svetlana I. Chistyakova PhD, CMedSci
295006, Simferopol, Russia, Lenin Avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79787232600; E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3505-2658

Rustam O. Akaev
364029, Grozniy, M. Mitaev st., 32. Grozny Central District Hospital. Phone: +79288874990; E-mail: akaevrustam1975@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3897-8042

Поступила в редакцию: 19.07.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 19.07.2021

Accepted for publication: 03.11.2021