

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Кафедра внутренних болезней №2 и кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

Нефропротекция при сердечной недостаточности. Глифлозины!

Список авторов:

Багрий А.Э.

Михайличенко Е.С.

Кривущев В.Б.

«Современные подходы к диагностике и лечению сердечной недостаточности»
Донецк, 17 марта 2023 г.

Что из себя представляют глифлозины?

Глифлозины (ингибиторы SGLT2) — класс сахароснижающих средств, которые действуют путём ингибирования реабсорбции глюкозы в почках, за счёт подавления натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), благодаря чему достигается снижение уровня глюкозы в крови. Все глифлозины являются производными выделенного в 1835 году из коры яблони дигидрохалкона флоридзина, который вызывал выведение глюкозы.

И только полвека спустя фон Мering обнаружил, что он обладает глюкозурическими свойствами. В 1980-х годах стало известно, что глюкозурия возникает в результате ингибирования реабсорбции глюкозы почечными канальцами, что снижает концентрацию глюкозы в крови у крыс с диабетом. Флоризин состоит из глюкозы и двух соединенных ароматических колец, плохо всасывается и требует парентерального введения, чтобы вызвать устойчивый глюкозурический ответ.

Petersen C. Analyse des Phloridzins. Annalen der pharmacie 1835; 15: 178.

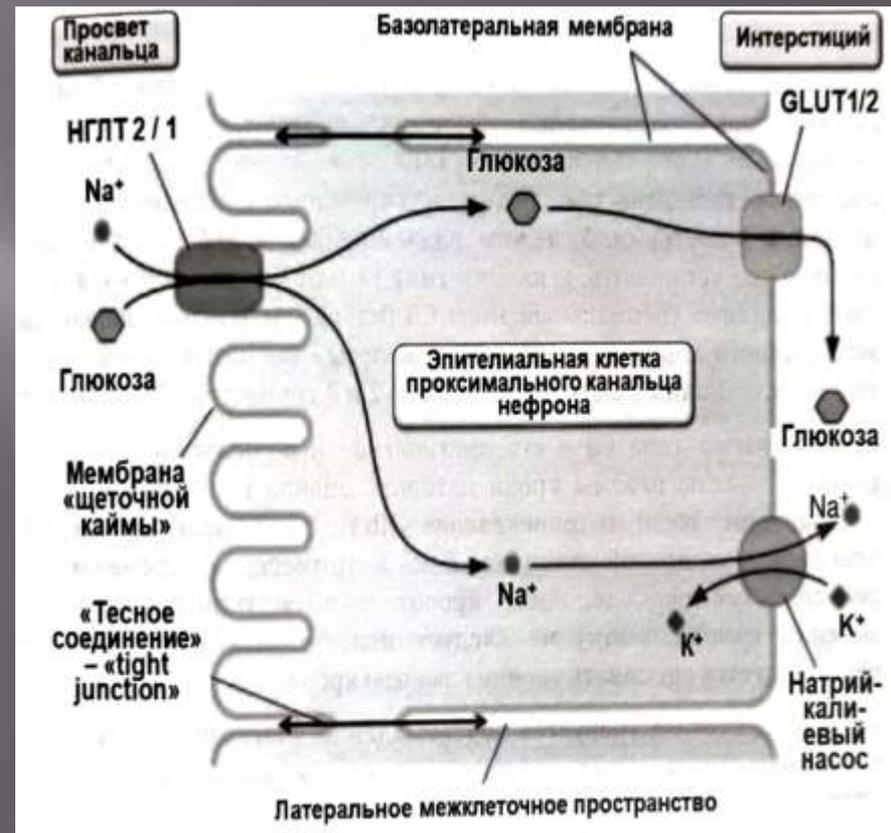
von Mering J. Ueber kunstlichen diabetes Centralbl Med Wiss 1886; xxii: 531.

Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest 1987; 79: 1510-5.

Что из себя представляют глифлозины?

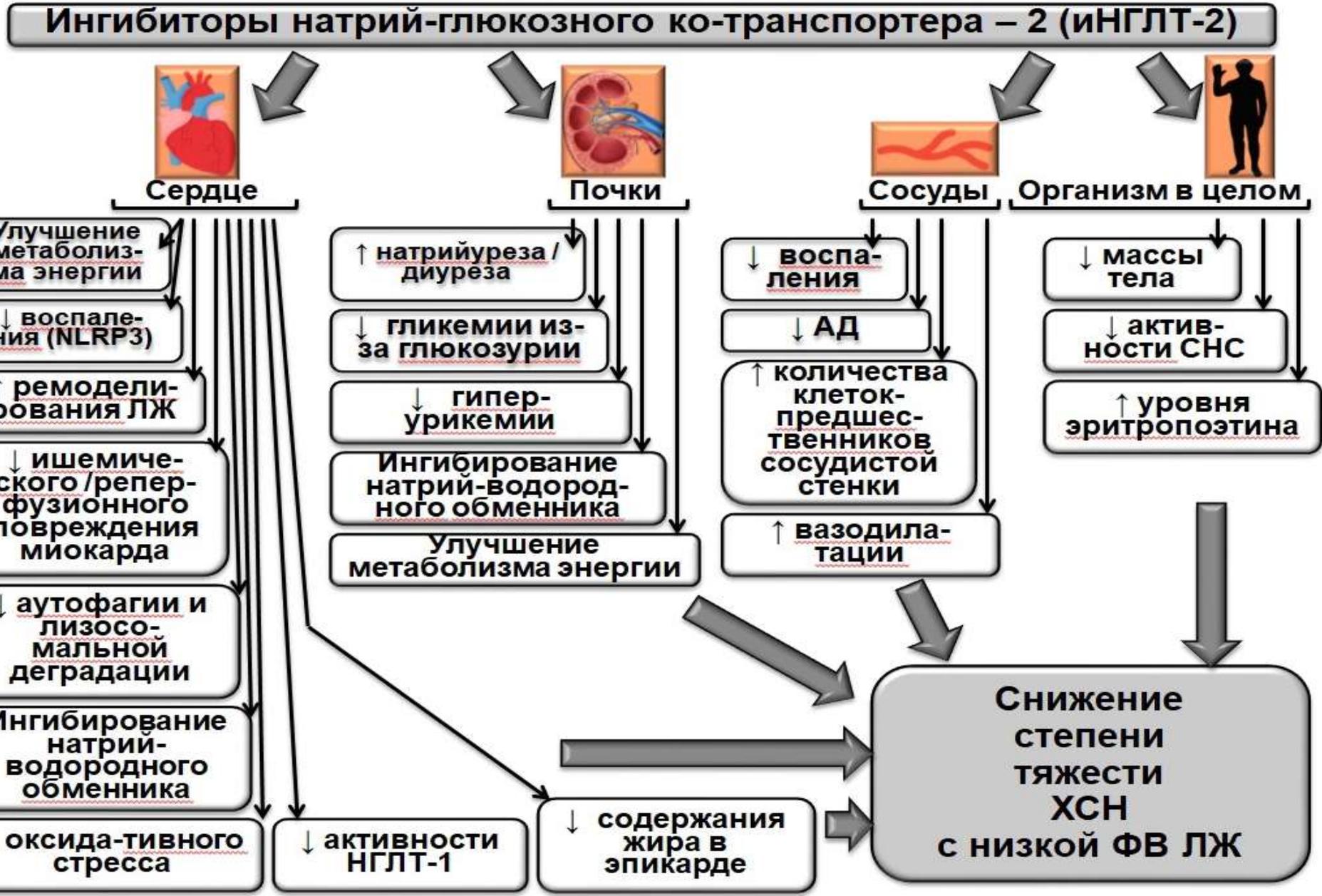
Реабсорбция глюкозы из клубочкового фильтрата является активным процессом, который связан с натрием и требует белка-носителя, называемого натриевым котранспортером глюкозы (SGLT).

Были описаны две изоформы SGLT: SGLT1, который локализуется преимущественно в тонком кишечнике и оказывает незначительное влияние на почечные каналцы; и SGLT2, который обладает свойствами низкой аффинности и высокой емкости и обнаруживается, почти исключительно, в эпителиальных клетках проксимального почечного каналца, где он отвечает за более чем 90% реабсорбируемой глюкозы и 65% реабсорбируемого натрия.



Kanai Y, Lee W-S, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 1994; 93: 397-404.

Основные свойства:



Развитие глифлозинов (иНГЛТ-2) в медицине

В 1990-х годах Цудзихара и др., работая в японской фармацевтической компании Tanabe Seiyaku, изучали различные производные флоризина. Компания разработала перорально абсорбируемый ингибитор SGLT2, первый синтетический ингибитор SGLT2, который уменьшал гипергликемию у крыс с диабетом. В 1999 году Оку и другие предположили, что этот ингибитор может представлять собой новый подход к лечению сахарного диабета 2 типа. Затем несколько других фармацевтических компаний начали разрабатывать ингибиторы SGLT2.

Клинические испытания показали, что этот класс препаратов, также называемых глифлозинами, безопасен, снижает уровень гликированного гемоглобина примерно на 0,5—1,1% и, поскольку, препараты не зависят от инсулина — не вызывает гипогликемии, если их не назначать вместе с другими сахароснижающими средствами.

Tsujihara K, Hongu M, Saito K, et al. Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1996; 44: 1174-80.

Adachi T, Yasuda K, Okamoto Y, et al. T-1095, a renal Na⁺-glucose transporter inhibitor, improves hyperglycemia in streptozotocin- induced diabetic rats. *Metabolism* 2000; 49: 990-5.

Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1794-800.

Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 31-8.

Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.

Развитие глифлозинов (иНГЛТ-2) в медицине

В период с 2012 по 2017 год Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам одобрили канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин для снижения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В 2008 году, до утверждения ингибиторов SGLT2, беспокойство по поводу сердечно-сосудистой безопасности росиглитазона, популярного противодиабетического средства, побудило FDA выпустить Руководство для промышленности, рекомендуемое спонсорам новых или недавно одобренных противодиабетических средств “продемонстрировать, что терапия не приведет к неприемлемому увеличению сердечно-сосудистого риска.

Чтобы удовлетворить это требование, был проведен ряд крупных клинических испытаний с целью оценки таких агентов, в том числе Ингибиторы SGLT2, которые оказывали важное действие на сердце и почки.

Исследования нефропротекторных свойств иНГЛТ-2

Исследование **EMPA-REG OUTCOME** было первым, которое показало значительное снижение развития или ухудшения функции почек, определяемое как совокупность удвоения уровня креатинина в сыворотке крови, увеличения альбуминурии, начала заместительной почечной терапии или смерти из-за заболевания почек. Эта конечная точка была снижена (коэффициент опасности, 0,61; 95% ДИ от 0,53 до 0,70).

Благотворное влияние эмпаглифлозина на почки также наблюдалось по всему спектру функции почек в исследовании **EMPEROR-Reduced**. Хотя введение эмпаглифлозина привело к первоначальному снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), за этим последовало замедление снижения по сравнению с плацебо. Это временное снижение наблюдалось также при применении других ингибиторов SGLT2 и не приводило к проблемам безопасности.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.

Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-24.

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPERORReduced. *Circulation* 2021; 143: 310-21.

Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2755-69.

Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 1278-80.

Исследования нефропротекторных свойств иНГЛТ-2

В программе **CANVAS** канаглифлозин был аналогичным образом связан с уменьшением снижения рСКФ и снижением альбуминурии.

CREDESCENCE было первым крупным клиническим испытанием, в котором основной конечной точкой была функция почек. В него были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа, средней рСКФ 56,2 мл в минуту на 1,73 м² поверхности тела и повышенным соотношением альбумин/креатинин.

Первичный комбинированный почечный исход был снижен (коэффициент риска, 0,70; 95% ДИ 0,59-0,82), как и альбуминурия.

В исследовании **DECLARE-TIMI** 5817 пациентов с сахарным диабетом 2 типа оценивались на ранних стадиях заболевания почек. Тем не менее, ренопротекторный эффект, оказываемый дапаглифлозином, был аналогичен эффекту, наблюдаемому при применении эмпаглифлозина и канаглифлозина у пациентов с более тяжелой почечной дисфункцией.

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 644-57.

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-306.

Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 691-704.

Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. Diabetes Care 2021; 44: 1805-15.

Исследования нефропротекторных свойств иНГЛТ-2

Мета-анализ конечных точек четырех клинических испытаний (**EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, CREDENCE, and DECLARE-TIMI**), с участием 38 723 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показали, что по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у тех, кто получал ингибиторы SGLT2, было значительное снижение риска прогрессирования до диализа, трансплантации или смерти из-за заболевания почек (относительный риск, 0,67; 95% ДИ, 0,52-0,86).

Это преимущество наблюдалось во всех четырех исследованиях, независимо от исходного уровня рСКФ и в широком диапазоне соотношений альбумин/креатинин в моче, и оно не зависело от гликемического эффекта.

В вышеупомянутых исследованиях, ограниченных пациентами с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса, улучшение комбинированных результатов лечения почек было одинаковым у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него.

Исследования нефропротекторных свойств иНГЛТ-2

Это открытие привело к проведению специального исследования результатов лечения почек - Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек (**Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)**).

Исходно у пациентов средняя рСКФ составляла 43 мл в минуту на 1,73 м², а среднее соотношение альбумин/креатинин в моче составляло 949 (при этом альбумин измерялся в миллиграммах, а креатинин в граммах); у трети пациентов не было диабета 2 типа.

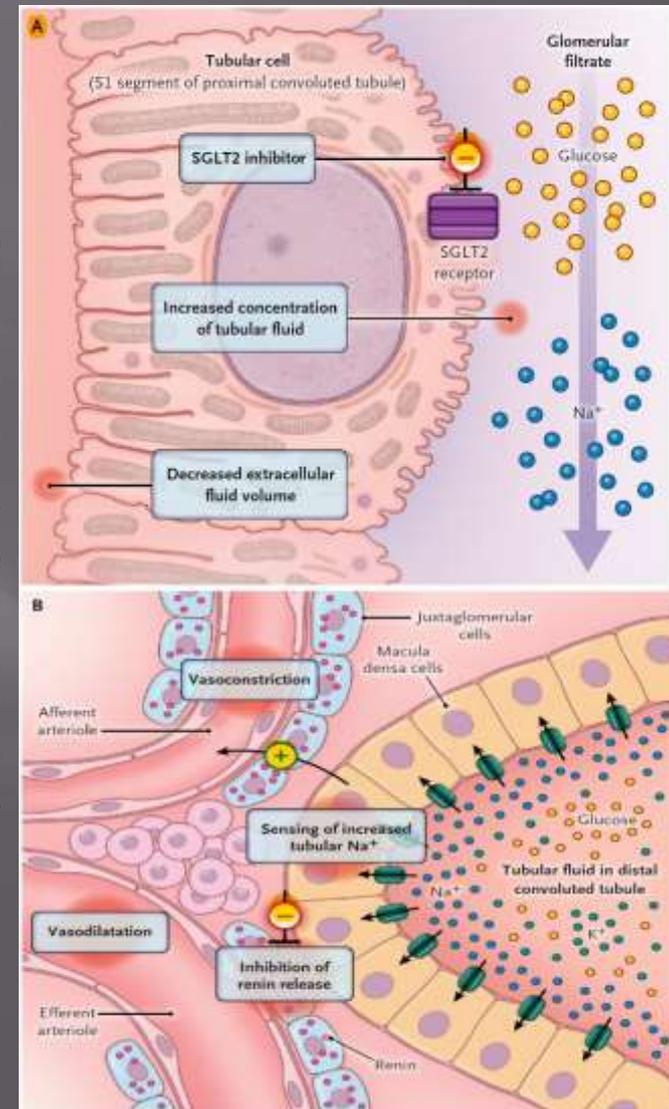
Исследования нефропротекторных свойств иНГЛТ-2

Совокупная конечная точка почек была снижена (отношение рисков 0,56; 95% ДИ 0,45 -0,68), как и смертность от всех причин. Опять же, благотворное действие дапаглифлозина было сходным у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без него и не зависело от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний и снижения уровня глюкозы.

16 марта 2022 года исследование **EMPA-KIDNEY**, в котором приняли участие более 6000 взрослых, с диабетом или без него, у которых было хроническое заболевание почек, вызванное широким спектром основных причин было досрочно прекращено на основании рекомендаций комитета по мониторингу данных из - за “явной положительной эффективности”.

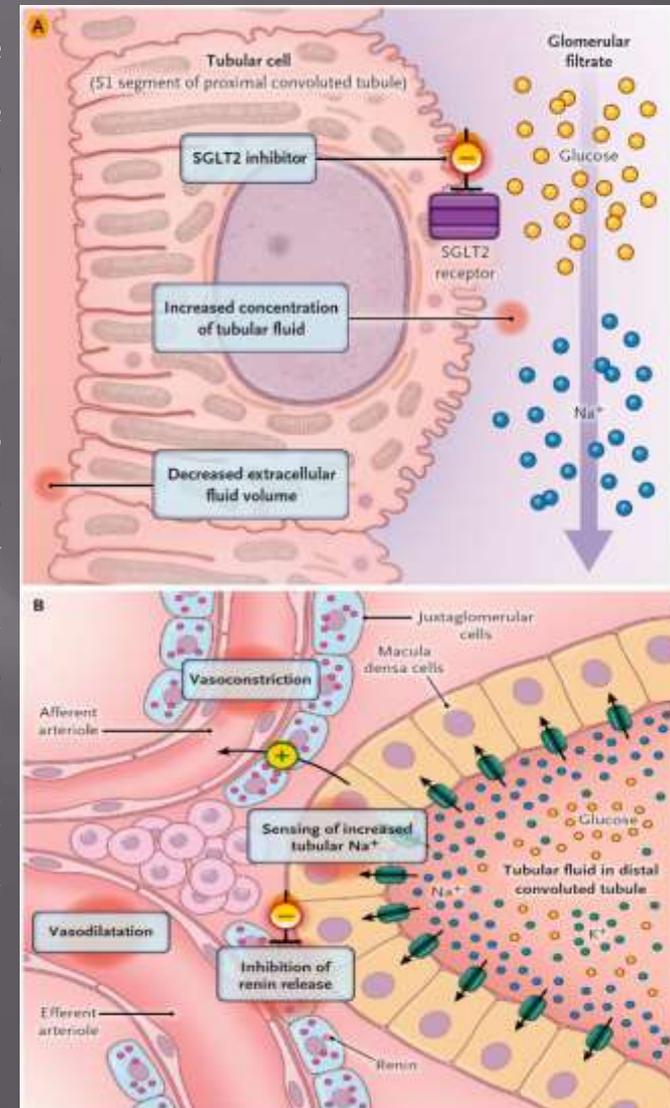
Механизм нефропротекции иНГЛТ-2

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа гиперабсорбция глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах SGLT2 вызывает артериолярную вазодилатацию, что вызывает гиперфильтрацию клубочков, приводящую к воспалению клубочков, фиброзу и, в конечном счете, диабетической болезни почек. Уменьшение реабсорбции натрия увеличивает концентрацию натрия в желтом пятне, специализированных клетках в дистальных почечных канальцах, прилегающих к клубочкам.



Механизм нефропротекции иНГЛТ-2

Тубулогломерулярная обратная связь активирует рецепторы аденозина, которые сужают афферентные клубочковые артериолы. Это сужение уменьшает клубочковую гиперфльтрацию и тем самым уменьшает дальнейшее повреждение почек. Ингибиторы SGLT2 блокируют почечный натрий–водородный обменник, что усиливает диурез натрия и глюкозы. Ингибиторы SGLT2 также снижают работу канальцев и потребность в кислороде; таким образом, они уменьшают повреждение, связанное с гипоксическими канальцевыми клетками, и усиливают выработку эритропоэтина почками.



Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 422-34.

Onishi A, Fu Y, Patel R, et al. A role for tubular Na^+/H^+ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. Am J Physiol Renal Physiol 2020; 319(4): F712-F728.

Исследование EMPA-KIDNEY

В исследование были включены пациенты с хроническим заболеванием почек, у которых расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляла не менее 20, но менее 45 мл в минуту на 1,73 м² поверхности тела, или у которых рСКФ составляла не менее 45, но менее 90 мл в минуту на 1,73 м² с альбумином в моче, соотношение альбумина к креатинину (с альбумином, измеряемым в миллиграммах, и креатинином, измеряемым в граммах) не менее 200. Пациенты были рандомизированы на прием эмпаглифлозина (10 мг один раз в день) или соответствующего плацебо.

Первичным исходом было сочетание прогрессирования заболевания почек (определяемого как терминальная стадия заболевания почек, устойчивое снижение рСКФ до <10 мл в минуту на 1,73 м², устойчивое снижение рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерть от почечных причин) или смерть от сердечно-сосудистых причин.

Исследование EMPA-KIDNEY

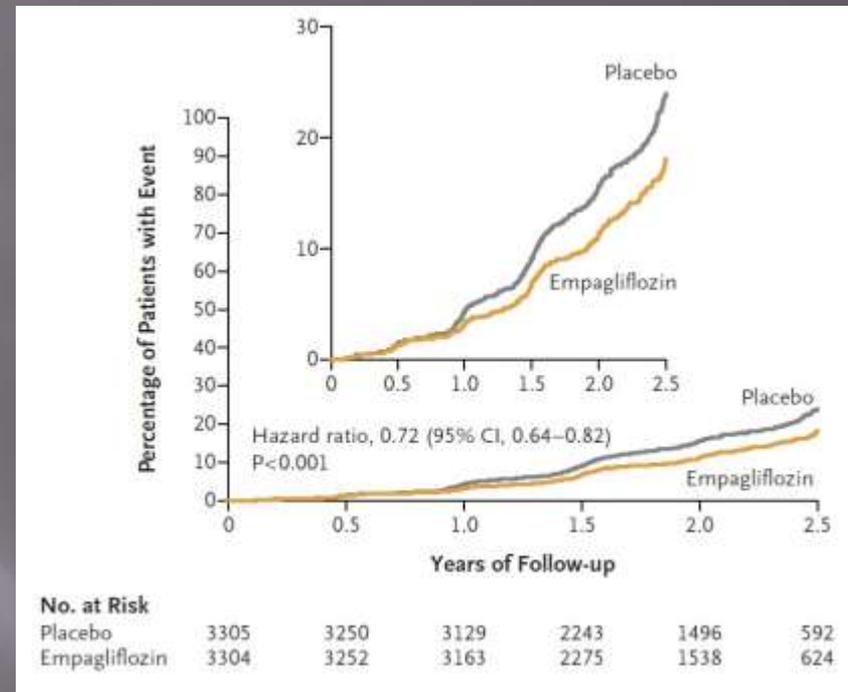
В общей сложности рандомизации подверглись 6609 пациентов. В течение медианы 2,0 лет наблюдения прогрессирование заболевания почек или смерть от сердечно-сосудистых причин произошли у 432 из 3304 пациентов (13,1%) в группе эмпаглифлозина и у 558 из 3305 пациентов (16,9%) в группе плацебо (отношение рисков 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ], от 0,64 до 0,82; $P < 0,001$).

Результаты были одинаковыми среди пациентов с диабетом или без него, а также в подгруппах, определенных в соответствии с диапазонами рСКФ. Частота госпитализаций по любой причине была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,78-0,95; $P = 0,003$), но не было существенных различий между группами в отношении совокупного исхода госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых причины (которые произошли у 4,0% в группе эмпаглифлозина и у 4,6% в группе плацебо) или смерть от любой причины (у 4,5% и 5,1% соответственно).

Частота серьезных нежелательных явлений была аналогичной.

Исследование EMPA-KIDNEY

В общей сложности было рандомизировано 6609 пациентов. В течение медианы 2,0 лет наблюдения прогрессирование заболевания почек или смерть от сердечно-сосудистых причин произошли у 432 из 3304 пациентов (13,1%) в группе эмпаглифлозина и у 558 из 3305 пациентов (16,9%) в группе плацебо (отношение рисков 0,72; 95% доверительный интервал [ДИ], от 0,64 до 0,82; $P < 0,001$). Результаты были одинаковыми среди пациентов с диабетом или без него, а также в подгруппах, определенных в соответствии с диапазонами рСКФ. Частота госпитализаций по любой причине была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,78-0,95; $P = 0,003$).



Прогрессирование заболевания почек или смерть от сердечно-сосудистых причин.

Показаны результаты первичного комбинированного исхода прогрессирования заболевания почек или смерти от сердечно-сосудистых причин. В среднем за 2 года наблюдения прогрессирование заболевания почек или смерть от сердечно-сосудистых причин произошли у 432 пациентов (13,1%) в группе эмпаглифлозина и у 558 пациентов (16,9%) в группе плацебо, что на 42 случая меньше первичных исходов на 1000 пациентов в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо в течение 2 лет. Вставка показывает те же данные на увеличенном ось у.

Исследование EMPA-KIDNEY

В этой популяции пациентов с широким диапазоном СКФ, уровней альбуминурии и причин ХБП эмпаглифлозин приводил к риску прогрессирования заболевания почек или смерти от сердечно-сосудистых причин, который был на 28% ниже, чем при применении плацебо, без каких-либо серьезных проблем с безопасностью.

Лечение эмпаглифлозином было эффективным независимо от статуса диабета и было эффективным у пациентов с широким спектром рСКФ, вплоть до приблизительно 20 мл в минуту на 1,73 м². Риск госпитализации по любой причине был на 14% ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо. Эффект ингибирования SGLT2 на прогрессирование заболевания почек или смерть от сердечно-сосудистых причин, который наблюдался в текущем исследовании, количественно аналогичен эффекту, наблюдаемому в двух других крупных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с ХБП - исследования CREDENCE и DAPA-CKD, о которых упоминалось ранее.

Побочные действия:

Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми.

Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Среди частых побочных эффектов следует отметить:

- вульвовагинит, баланит и связанные с ними инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей
- Головокружение
- Сыпь
- дизурия, полиурия
- ислипидемия, повышение значения гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии

Побочные действия:

Также отдельно стоит упомянуть такие побочные действия как:

- **очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином);**
- **нечасто – снижение ОЦК, жажда;**
- **редко – диабетический кетоацидоз (при применении у лиц с СД)**
- **нечасто – запор, сухость во рту.**
- **нечасто – никтурия.**
- **нечасто – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии**

Побочные действия: Лечение инфекций мочевой системы у женщин

С неосложненными формами ИМС достаточно эффективно справляются азольные препараты местного применения:

- клотримазол, крем 1% (А) 5 г местно 1 раз в сутки перед сном в течение 7-14 дней
- итраконазол, вагинальная таблетка (С) 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней
- миконазол, вагинальные суппозитории (В) 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней
- бутоконазол, 2% крем (В) 5 г интравагинально 1 раз в сутки перед сном однократно

Bisschop M.P. et al. Co-treatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized control study. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1986, 93 (1): 79-81.
Perera J., Seneviratne H. R. Econazole and clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis: a double blind comparative study// Ceylon Med J. - 1994. - 39 (3). - P. 132-134.
Fong I. W., Bannatyne R. M., Wong P. Lack of in vitro resistance of Candida albicans to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis// GenitourinMed. - 1993. - 69 (1). - P. 44-46.
Eliot B. W., Howat R. C., Mack A. E. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis// Br J Obstet Gynaecol. - 1979. - 86 (7). - P. 572-577.
Emokpare N. A. Clinical experiences with clotrimazole in treating vaginal candidiasis// Z Hautkr. - 1979. - 54 (16). - P. 738-742. 13. Odds F.C. Candida and Candidosis; a review and bibliography Second ed.London: Bailliere Tindall; 1988.
Просовецкая А.Л. Новые аспекты в лечении кандидозного вульвовагинита// Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. - № 6. – С.5-9. 15. Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л. Кандидозный вульвовагинит: новые возможности фармакотерапии// Венеролог. – 2006. - №10. – С.50-54.

Противопоказания к применению:

- гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- нарушение функции почек при $\text{pСКФ} < 25$ мл/мин/1.73 м² (для начала терапии);
- терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).

Доступность и НГЛТ-2

Название аптеки	Дозировка препарата (мг)	Количество в упаковке	Цена (руб.)
Центральная	10	30	2724
Лекарь	10	30	2150
МедТорг	10	30	2330
Аптека.ру (заказ через интернет)	10	90	7951
	10	30	2695

Цены указаны на 13.03.2023. Препарат «Форсига» есть в наличии во всех указанных аптеках.

Выводы

Препараты группы иНГЛТ-2 оказывают не только сахароснижающий эффект, как казалось изначально при их исследовании, а также множество дополнительных положительных эффектов на организм:

- Улучшает секрецию инсулина и глюкагона собственными тканями организма
- Имеет низкий риск развития гипогликемии
- Способствует снижению массы тела
- Снижает уровень артериального давления
- Понижает концентрацию мочевой кислоты
- Уменьшает уровни альбуминурии, соотношение альбумина и креатинина в моче
- Имеет нефропротекторные свойства
- Имеет кардиопротекторные свойства
- Снижает риск прогрессирования заболеваний почек (независимо от диабетического статуса)
- Снижает частоту госпитализации по любым причинам
- Снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Спасибо за внимание!

