

## Мифы о ингибиторах SGLT-2

Автор текста: Анастасия Зыкова — ревматолог, нефролог ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, к. м. н.

### Какие плеiotропные эффекты есть у ИНГЛТ-2

Результаты изучения ИНГЛТ-2 в отношении кардиологических заболеваний изменили подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ХСН. В дальнейшем оказалось, что их положительные эффекты распространяются на пациентов с ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), а также их сочетанием, в том числе без сахарного диабета.

### К сведению

Под термином ХБП объединяют любые изменения в лабораторных данных или визуализирующих методах исследования, а также их сочетание, персистирующие не меньше трех месяцев [1, 2]. В мире на текущий момент около 850 млн человек страдают ХБП и порядка 4 млн получают заместительную почечную терапию. При этом темпы роста ХБП в популяции крайне велики. По мнению экспертов, к 2040 году ХБП будет пятой среди самых распространенных причин смерти, а у 90% пациентов будет ХБП той или иной стадии [3, 4, 5]

В России зарегистрированы пять препаратов этого класса: дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин (табл. 1).

Таблица 1. ИНГЛТ-2, зарегистрированные в России

Действующее вещество	Дозы	Показания, зарегистрированные в РФ
Дапаглифлозин	5, 10 мг	СД 2-го типа, ХСН, ХБП
Эмпаглифлозин	10, 25 мг	СД 2-го типа, ХСН, ХБП
Канаглифлозин	100, 300 мг	СД 2-го типа, ХСН и ХБП у пациентов с СД 2-го типа
Ипраглифлозин	50 мг	СД 2-го типа
Эртуглифлозин	5 мг	СД 2-го типа

Для ИНГЛТ-2 характерны плеiotропные эффекты, которые затрагивают значительное количество метаболических факторов у пациентов с ХБП и ХСН. Это касается пациентов как с диабетом, так и без него. Основные показания к назначению ИНГЛТ-2 с точки зрения нефролога — это контроль гликемии, диабетическая нефропатия с альбуминурией и недиабетическая ХБП с альбуминурией в качестве нефропротективной терапии наравне с блокаторами РААС [6]. Основные ограничения к применению — риск развития инфекции, обезвоженность за счет осмотического диуреза, диабетический кетоацидоз (памятка). Эти состояния встречаются достаточно редко.

Таким образом, на текущий момент можно уверенно говорить о расширении инструментов к нефро- и кардиопротекции у пациентов как с диабетом, так и без него. Однако лечение ИНГЛТ-2 по-прежнему сопряжено с определенными мифами.

### Миф № 1: ИНГЛТ-2 повышают креатинин, поэтому «плохо влияют на почки»

**Реальность:** ИНГЛТ-2 могут повышать уровень креатинина, но рост меньше чем на 30% рассматривают как норму.



## Показания и противопоказания к лечению иНГЛТ-2

### Показания к применению

- » СКФ  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- » Альбумин-креатининовое соотношение  $\geq 200$  мг/г (20 мг/ммоль)
- » ХСН

### Относительные противопоказания

- » Риск урогенитальных инфекций
- » Диабетический кетоацидоз
- » Язвы стопы
- » Иммуносупрессивная терапия

Основной механизм, по которому иНГЛТ-2 замедляют прогрессирование ХБП, — ингибирование тубулогломерулярной обратной связи. Это приводит к вазоконстрикции приносящей артериолы, уменьшению интрагломерулярного давления и, в свою очередь, к снижению альбуминурии — независимого фактора неблагоприятного почечного исхода. В то же время в связи со снижением давления внутри почечного клубочка (гидростатического давления) СКФ падает. При этом в результатах анализов можно увидеть повышение уровня креатинина, что обычно вызывает настороженность у пациентов и врачей и нередко ведет к отмене препарата.

Однако этот феномен естественный, его описали в рандомизированных исследованиях. Более того, существует мнение, что чем более выражено падение СКФ, тем лучше гемодинамический и, соответственно, нефропротективный эффект [7]. Пока нет четкого ответа, стоит ли оценивать концентрацию креатинина сразу после назначения препаратов.

Дополнительно стоит отметить один описанный случай острого интерстициального нефрита при терапии эмпаглифлозином, проявившегося в транзиторном нарастании креатинина до 466 мкмоль/л, эритроцитурии. Эти симптомы прекратились после отмены препарата и начала приема глюкокортикостероидов [8].

Авторы клинического наблюдения отмечают, что потенциальные преимущества от назначения иНГЛТ-2 превалируют над рисками развития нежелательных реакций, однако рекомендуют контролировать почечную функцию до начала приема эмпаглифлозина и оценивать неуклонное нарастание креатинина как потенциальный интерстициальный нефрит.

Целесообразно исследовать почечную функцию через месяц у пациентов с продвинутой стадией ХБП, предшествующим острым почечным повреждением (ОПП) любого генеза и у пациентов, не соблюдающих достаточный питьевой режим. Традиционно повышение креатинина в пределах 30% рассматривают как норму; при превышении этого уровня можно попробовать увеличить объем потребляемой жидкости и временно отменить иНГЛТ-2 после консультации нефролога.

**Миф № 2: Появление глюкозы в моче свидетельствует об усугублении сахарного диабета**

**Реальность: основной механизм действия иНГЛТ-2 — снижение реабсорбции глюкозы; глюкозурия на фоне лечения — норма.**

Механизм действия этой группы препаратов — блокада работы белка-переносчика НГЛТ-2 в проксимальном извитом канальце нефрона, ответственного за 90% реабсорбируемой глюкозы. Появление глюкозурии — ожидаемое явление; это нужно объяснить пациенту, поскольку именно это служит частой причиной прекращения приема препаратов. За счет глюкозурии уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2-го типа и сохранной функцией почек снижается в среднем на 0,6–1% [9].

При этом снижение концентрации глюкозы СКФ-зависимое: так, эффективность препаратов начинает падать при СКФ <60 мл/мин, она минимальна при СКФ <30 мл/мин. Это может приводить к разнице в назначениях эндокринолога и нефролога. Эндокринолог не будет рекомендовать препараты при продвинутой стадии ХБП, ориентируясь на снижение их эффективности. Нефролог, напротив, будет заинтересован именно в снижении гломерулярного давления и нефропротективных эффектах, поэтому у него есть более длинный перечень показаний к началу терапии иНГЛТ-2.

Есть данные, что назначать иНГЛТ-2 пациентам с СКФ 20–29 мл/мин безопасно и эффективно — это продемонстрировали в исследованиях DAPA-CKD, SCORED, EMPEROR-reduced, EMPEROR-preserved. Спорный вопрос — сохраняется ли эффект иНГЛТ-2 у пациентов с СКФ <20 мл/мин. Однако большая часть экспертов считает, что лечение можно продолжать вплоть до старта заместительной почечной терапии. Это указано в рекомендациях KDIGO от 2022 года по ХБП и сахарному диабету 2-го типа.

### **Миф № 3: иНГЛТ-2 повышают риск развития инфекций мочеполовой системы**

**Реальность: риск развития инфекций мочеполовой системы необходимо оценивать индивидуально у каждого пациента.**

Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с повышением риска бактериальной инфекции мочеполовой системы на 60%. Это связано с глюкозурией, а также повышением адгезии бактерий к уротелию, снижением клеточного и гуморального иммунитета. Эти закономерности распространяются и на формирование бессимптомной бактериурии, которую часто отмечают у пациентов с нарушениями углеводного обмена. К дополнительным факторам риска относят женский пол и возраст старше 60 лет.

Тем не менее, доля пациентов с тяжелым проявлением мочеполовых инфекций, например с тяжелым течением пиелонефрита и ассоциированного с ним сепсиса, по данным исследований, не различалась между пациентами с диабетом и без него. Учитывая глюкозурические эффекты иНГЛТ-2, закономерно думать о повышении риска инфекции. Однако стоит учитывать, что в рандомизированных исследованиях третьей фазы сведения об инфекциях и их проявлениях собирали на основании клинической картины, а не лабораторных тестов. Тем не менее, в 2018 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило отдельное сообщение о рисках развития серьезных урогенитальных инфекций, в частности, гангрены Фурнье. В сообщении эксперты ведомства опирались на данные о 12 случаях гангрены, развившихся в результате приема этих препаратов, за 5 лет [10].

В сообщении нет запрета или ограничения для терапии пациентов бессимптомной бактериурией или рецидивами мочеполовой инфекции иНГЛТ-2. В нем есть только рекомендации по тактике, которую врач должен применить, если есть жалобы или симптомы: напряжение, покраснение или отек в области гениталий и анального отверстия с повышением температуры выше 37,8 °С.

Опубликованный в том же году метаанализ 85 исследований не продемонстрировал повышения риска инфекций мочеполовой системы, включая их тяжелые формы; процент последних был очень небольшим, что могло повлиять на статистическую значимость результатов [11]. Другой метаанализ продемонстрировал повышение частоты грибковых инфекций, при этом для бактериальных инфекций этой закономерности не было [12].

Из этих данных можно сделать вывод, что риск развития инфекций необходимо определять у каждого пациента индивидуально. Для этого следует оценить, были ли в анамнезе рецидивирующие циститы, пиелонефриты, определить когнитивный статус и комплаентность к рекомендациям по соблюдению правил личной гигиены. Это даст более точное обоснование отказа от терапии, если для этого есть показания.

#### **Миф № 4: иНГЛТ-2 влияют только на углеводный обмен**

**Реальность: иНГЛТ-2 обладают комплексным метаболическим действием, включая снижение веса, АД, уровня мочевой кислоты.**

Препараты оказывают комплексное влияние на метаболизм, так за счет глюкозурии усиливается потеря калорий. Из-за этого вес может снизиться на 1–3 кг. Похудеет ли пациент, напрямую зависит от концентрации гликированного гемоглобина.

В связи с натрийурезом и уменьшением объема плазмы иНГЛТ-2 приводят к снижению САД на 3–6 мм рт. ст. и ДАД на 1–2 мм рт. ст., уменьшению жесткости сосудистой стенки и признаков эндотелиальной дисфункции.

иНГЛТ-2 не повышают риск развития гиперкалиемии — это принципиально для пациентов с ХСН и ХБП [13]. В исследовании CREDENCE, включившем пациентов с сахарным диабетом и ХБП, принимавших блокаторы РААС, канаглифлозин уменьшал частоту возникновения гиперкалиемии на 23%, гипокалиемия при этом не развивалась. Частота назначения калий-связывающих препаратов была ниже на 22% в экспериментальной группе [14]. С учетом повышения экскреции мочевой кислоты ее уровень будет снижаться в сыворотке даже у пациентов с продвинутой стадией ХБП, при этом средний уровень снижения при приеме дапаглифлозина составил около 50 мкмоль/л [15, 16].

#### **Миф № 5: иНГЛТ-2 назначают только пациентам с метаболическими нарушениями**

**Реальность: препараты можно применять при любой форме ХБП с альбуминурией свыше 200 мг/сут, а также при ХСН вне зависимости от фракции выброса (ФВ ЛЖ).**

Ряд иНГЛТ-2 назначают при ХБП вне зависимости от того, есть ли сахарный диабет. В течение последних пяти лет в исследованиях активно изучали влияние этой лекарственной группы на протеинурию при различных формах гломерулонефритов. Нефропротективное действие продемонстрировали у пациентов с IgA-нефропатией и волчаночным нефритом [17, 18].

Недавний ретроспективный анализ данных 493 пациентов с гломерулярной патологией продемонстрировал, что иНГЛТ-2 могут уменьшать выраженность протеинурии. Когорта состояла из пациентов с подоцитопатиями, IgA-нефропатией, С3-гломерулопатией, АНЦА-ассоциированными васкулитами, AL-амилоидозом, фибриллярным гломерулонефритом, криоглобулинемией, СКВ и другими заболеваниями; 16% находились на поддерживающей иммуносупрессии. В работе изучали дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин. Общий антипротеинурический эффект составил –35%, –41%, –45%, –48% на 3, 6, 9 и 12-й месяцы, соответственно; при этом он не зависел от типа гломерулярного поражения [19].

В рекомендации по гломерулярным заболеваниям от 2021 года не включили иНГЛТ-2 в качестве стандарта лечения. Сейчас рабочая группа активно правит основные главы, а значит, можно ждать, что они добавят в документ «модные» лекарства [20]. Таким образом, при протеинурии, устойчивой к проведенной иммуносупрессии или ингибиторам РААС, иНГЛТ-2 можно рассматривать как дополнительные препараты, которые позволяют снизить ее выраженность.

ХСН — тоже показание к приему иНГЛТ-2, даже если у пациента нет диабета. Европейское кардиологическое общество в 2021 году рекомендовало назначать дапа- или эмпаглифлозин пациентам со сниженной ФВ ЛЖ. Класс доказательности — IA, его присвоили на основании данных исследований EMPEROR-Reduced и DAPA-HF [21]. В дальнейшем исследования EMPEROR-Preserved и DELIVER продемонстрировали эффективность и безопасность эмпа- и дапаглифлозина для пациентов с ФВ ЛЖ свыше 40%.

Препараты снижают риск возникновения комбинированной конечной точки — смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации из-за ухудшения течения ХСН в первом исследовании и смерть от сердечно-сосудистых причин и ухудшение течения ХСН — во втором [22, 23]. В пересмотренных рекомендациях от 2023 года терапия иНГЛТ-2 для пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ тоже осталась с уровнем доказательности IA [24].

### **Миф № 6: иНГЛТ-2 не следует назначать пожилым пациентам**

**Реальность: применение иНГЛТ-2 у пожилых относительно безопасно, однако следует чаще мониторировать побочные эффекты.**

Согласно определению ВОЗ, пожилыми считают пациентов старше 65 лет, при этом во всем мире их количество растет: ожидается, что к 2050 году оно увеличится с 10% до 17% [27]. При назначении препаратов или отказе от определенного вида терапии врачи ориентируются не только на возраст, но и на синдром старческой астении [28]. Таких пациентов сложно вести — они коморбидны, часто принимают больше пяти препаратов одновременно, у них может развиваться гипогликемия, что опасно в таком состоянии. Зато целевые показатели гликированного гемоглобина для таких пациентов тоже выше: 6,4–7,0% [29].

Во все крупные исследования по иНГЛТ-2 включали пожилых пациентов; в целом можно сказать, что им безопасно принимать эти препараты [30, 31] (табл. 2). В России ни у одного из препаратов этой группы нет ограничения по возрасту. Однако следует учитывать, что иНГЛТ-2 усиливают осмотический диурез, поэтому у пациентов с ХСН, которые часто получают комбинации диуретиков, они могут приводить к обезвоживанию. Дополнительно в исследованиях доказали положительную роль иНГЛТ-2 в улучшении когнитивных и физических способностей у пожилых пациентов с сахарным диабетом и гипертонией. Это происходит из-за снижения выраженности оксидативного стресса [32].

*Таблица 2. Риски и преимущества назначения иНГЛТ-2 у пожилых пациентов*

Преимущества	Риски
Снижение гликированного гемоглобина	Повышение риска урогениатльных инфекций
Снижение АД	Повышение риска гипогликемии
Снижение частоты смерти по любой причине	Повышение риска уменьшения ОЦК
Снижение частоты серьезных сосудистых событий	Повышение риска переломов
Снижение частоты достижения терминальной ХБП	Повышение риска диабетического кетоацидоза



### **Памятка. Рекомендации пациентам при приеме иНГЛТ-2**

- 1** Адекватное водопотребление — 1,5–2 л/сут., при продвинутой стадии ХСН и признаках задержки жидкости — консультация кардиолога для решения вопроса о питьевом режиме
- 2** Временная отмена препарата и увеличение объема водопотребления при остром заболевании или обострении хронического, тяжелых физических нагрузках, употреблении алкоголя
- 3** Профилактика заболеваний стопы: соблюдать правила личной гигиены, не носить тесную обувь
- 4** Самостоятельный мониторинг концентрации глюкозы
- 5** Настороженность в отношении симптомов гипогликемии: бледность, потливость, сонливость, ощущение голода, снижение координации движений