

Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа или без него

Е. В. Коваленко, ORCID: 0000-0001-9202-3522, elkovalenko76@mail.ru

Л. И. Маркова, ORCID: 0000-0002-3396-9235, markova-li@mail.ru

О. Л. Белая, ORCID: 0000-0002-5256-3580, olgabelaya64@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

Резюме. Нарушение функции почек оказывает негативное влияние на течение сердечной недостаточности у пациентов как с сахарным диабетом, так и без него. Поэтому разработка и изучение эффективности методов лечения хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек, с целью улучшения прогноза и снижения риска кардиоренальных осложнений являются приоритетной задачей современной медицины. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на сегодняшний день имеют прочную доказательную базу не только как сахароснижающие средства. Представители из этой группы продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность и высокую эффективность у больных хронической сердечной недостаточностью как со сниженной (исследования EMPEROR reduced, DAPA-HF), так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (исследования EMPEROR-Preserved, DELIVER) независимо от наличия сахарного диабета. Дополнительный анализ проведенных исследований и специально спланированные проекты показали и нефропротективные свойства препаратов. Длительный прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа снижал риск прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии и выраженность альбуминурии у пациентов с хронической болезнью почек. Доказанные кардиоренопротективные эффекты глифлозинов расширили границы их клинического применения. Однако не все зарегистрированные в нашей стране представители этой группы могут быть рекомендованы пациентам с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. С позиции доказательной медицины показания для применения в различных клинических ситуациях имеют дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин. В статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований по применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2 типа и без него. Проанализировано влияние глифлозинов на течение хронической сердечной недостаточности и почечные исходы. Более подробно освещены данные последних исследований CREDENCE, Dapa-CKD, EMPEROR-Preserved, VERTIS CV, STELLA-LONG TERM.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин.
Для цитирования: Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Новые возможности нефропротекции у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа или без него // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 8-18. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.002

New possibilities of nephroprotection in patients with chronic heart failure in combination with chronic kidney disease and diabetes mellitus 2 or without it

Elena V. Kovalenko, ORCID: 0000-0001-9202-3522, elkovalenko76@mail.ru

Lyudmila I. Markova, ORCID: 0000-0002-3396-9235, markova-li@mail.ru

Olga L. Belaya, ORCID: 0000-0002-5256-3580, olgabelaya64@gmail.com

Abstract. Impaired kidney function has a negative impact on the course of heart failure in both patients with and without diabetes mellitus. Therefore, the development and study of the effectiveness of methods for the treatment of chronic heart failure, especially in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease, in order to improve the prognosis and reduce the risk of cardiorenal complications, is a priority for modern medicine. Inhibitors of the sodium glucose co-transporter type 2 today have a strong evidence base, not only as hypoglycemic drugs. Representatives from this group demonstrated cardiovascular safety and high efficacy in patients with chronic heart failure, both with reduced (EMPEROR reduced, DAPA-HF studies) and preserved left ventricular ejection fraction (EMPEROR-Preserved, DELIVER studies), regardless of the presence of sugar diabetes. An additional analysis of the conducted studies and specially planned projects showed the nephroprotective properties of the drugs. Long-term use of inhibitors of the sodium glucose co-transporter type 2 reduced the risk of progression of renal failure to the end stage and the severity of albuminuria in patients with chronic kidney disease. The proven cardiorenoprotective effects of gliflozins have expanded the boundaries of their clinical application. However, not all representatives of this group registered in our country can be recommended for patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. From the standpoint of evidence-based medicine, dapagliflozin, empagliflozin, and canagliflozin have indications for use in various clinical situations. The article presents the results of randomized clinical trials on the use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in patients with cardiovascular diseases, chronic heart failure, chronic kidney disease with and without type 2 diabetes mellitus. The effect of gliflozins on the course of chronic heart failure and renal outcomes was analyzed. The data of the latest studies CREDENCE, Dapa-CKD, EMPEROR-Preserved, VERTIS CV, STELLA-LONG TERM are covered in more detail.

Keywords: chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitor, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, ipragliflozin.

For citation: Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L. New possibilities of nephroprotection in patients with chronic heart failure in combination with chronic kidney disease and diabetes mellitus 2 or without it // *Lechaschi Vrach. 2022; 9 (25): 8-18. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.002*

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивается с возрастом и приводит к росту смертности, инвалидизации и частоты госпитализаций коморбидных пациентов. Новые подходы в области медикаментозной терапии сердечной недостаточности (СН) оказали благоприятное влияние на прогноз у данной категории пациентов, однако показатели смертности сохраняются на высоком уровне, особенно среди больных с клинически выраженной ХСН. Неоспоримые лидирующие позиции в этиологии ХСН занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Согласно эпидемиологическим исследованиям за последние десятилетия увеличилась значимость в развитии и прогрессировании ХСН сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 75 мл/мин/1,73 м² и повышение уровня соотношения альбумина/креатинина в моче (АКМ) выше 10 мг/г ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и новых случаев развития СН [1-4]. У многих пациентов с ХБП сердечно-сосудистый риск (ССР) превалирует над риском прогрессирования почечной недостаточности [5]. Снижение функции почек выявляется у 26% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а признаки ХБП регистрируются более чем у трети больных с ХСН.

Нарушенная функция почек и ХСН оказывают взаимоотягивающее влияние. Так, регресс СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² ассоциируется с увеличением риска смерти в 2,1 раза. С другой стороны, снижение систолической функции левого желудочка среди пациентов с почечной недостаточностью приводит к росту смертности в 3,8 раза. Результаты исследований показывают широкую распространенность СД среди пациентов с ХСН. В зависимости от популяции встречаемость СД 2 типа у больных ХСН колеблется от 12% до 40% [6]. Клинически выраженная СН выявляется в 2,5 раза чаще среди пациентов с СД 2 типа, чем в общей популяции [7]. Согласно эпидемиологическому проекту ЭПОХА-ХСН, значимость СД 2 типа в формировании ХСН в нашей стране возросла с 10,6% в 1998 г. до 16,6% в 2017 г. [8]. Гипергликемия относится к неблагоприятным факторам, способствующим развитию и прогрессированию СН у лиц с СД [9]. Наличие у пациента ХСН, СД 2 типа и ХБП ухудшает прогноз и течение каждого из заболеваний.

СД у пациентов с ХСН увеличивает не только риск госпитализаций по поводу острой декомпенсации ХСН в 1,4-2,0 раза, но и в 1,8-2,0 раза — риск смерти от всех причин [10-12].

ХБП регистрируется примерно у 20-40% пациентов с СД 2 типа [13]. СД 2 типа остается одной из основных причин терминальной почечной недостаточности во всем мире [14, 15]. В нашей стране также наблюдается рост числа пациентов с диабетической нефропатией, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), что не только ухудшает прогноз больных, но и значительно увеличивает затраты на лечение [16]. Поэтому оптимизация терапии, направленной на профилактику сердечно-сосудистых катастроф и темпов прогрессирования почечной дисфункции, имеет важное медицинское и социально-экономическое значение. Тесная взаимосвязь патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почек, многогранность воздействия метаболических факторов риска, ухудшающих течение каждого из заболеваний у коморбидных больных с ХСН, ХБП, СД, определяют перспективность применения препаратов, в том числе гипогликемических, влияющих на различные звенья патогенеза кардиоренального континуума.

Кроме того, многие пациенты с СД 2 типа имеют СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ), при которой эффективность рекомендованных препаратов для лечения пациентов ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) остается неопределенной [17-20]. Поэтому изучение влияния сахароснижающих препаратов с кардиоренальной протекцией на течение ХСН и ХБП у пациентов с СД является актуальным.

Приоритеты в сахароснижающей терапии, особенно среди пациентов с ССЗ или с высоким/очень высоким ССР, претерпели изменения. На первых позициях с учетом доказательной базы находятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и представители группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). ИНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и высоким ССР для уменьшения риска госпитализаций по поводу СН, основных сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной недостаточности и смерти от ССЗ [21]. Два препарата (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) из этой группы могут назначаться также пациентам с ХСНнФВ без наличия у них СД 2 типа. В нашей стране зарегистрированы дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин [22].

Цель обзора — представление результатов рандомизированных клинических исследований по применению иНГЛТ-2

у пациентов с ССЗ, ХСН, ХБП с СД 2 типа и анализ их влияния на почечные исходы и течение ХСН.

До недавнего времени основу нефропротективной терапии составляли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). На сегодняшний день накоплена доказательная база положительного влияния на почечную функцию ряда гипогликемических средств. Обязательная оценка сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, введенная FDA в 2008 г., привела к выявлению у некоторых из них дополнительных кардио- и нефропротективных свойств.

Выраженность влияния на почечную функцию различается среди групп гипогликемических лекарственных средств. В 2020 г. результаты когортного исследования с использованием общенациональных баз данных трех стран (Швеции, Дании и Норвегии) показали преимущества иНГЛТ-2 по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) по влиянию на почечные исходы в реальной клинической практике.

В анализ включены 59 774 пациента, у 11 108 (19%) из которых были ССЗ, а у 1974 (3%) — установленная ХБП. Средний возраст исследуемых составил 61,3 года. Соотношение приема групп препаратов (иНГЛТ и иДПП-4) составило 1:1. Больше половины участников из группы иНГЛТ получали дапаглифлозин (66,1%), эмпаглифлозин (32,6%) и канаглифлозин (1,3%). Средняя длительность наблюдения составила 1,7 года. Применение иНГЛТ-2 сопровождалось снижением риска серьезных почечных осложнений на 58% (2,6 против 6,2 случая на 1000 человеко-лет; относительный риск (ОР) 0,42; 95% доверительный интервал (ДИ) — от 0,34 до 0,53) по сравнению с группой приема иДПП-4. Анализ вторичных конечных точек показал значимое уменьшение на фоне приема иНГЛТ-2 риска прогрессирования ХБП до ЗПТ на 68%; ОР 0,32 (95% ДИ от 0,22 до 0,47); госпитализаций по поводу почечных осложнений — на 59%; ОР 0,41 (95% ДИ от 0,32 до 0,52) и смерти от почечных причин — на 23%; ОР 0,77 (95% ДИ от 0,26 до 2,23) по сравнению с иДПП-4 [23]. Положительные результаты получены и на фоне применения препаратов с инкретиновой активностью — арГПП-1.

Метаанализ 764 исследований с оценкой данных 421 346 пациентов с СД показал снижение риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти (ССС), несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности при добавлении иНГЛТ-2 и арГПП-1 к проводимой терапии СД. Однако были обнаружены отличия в клинических эффектах данных групп лекарственных средств. иНГЛТ в большей степени снижали показатели смертности и риск госпитализации по поводу СН, а арГПП-1 значимо уменьшали риск нефатального инсульта [24].

В другом метаанализе с использованием данных 9 исследований (81 206 пациентов) иНГЛТ-2 при сопоставимом влиянии на сердечно-сосудистые исходы превосходили арГПП-1 по влиянию на риск почечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа как с альбуминурией, так и без нее (ОР 0,59; 95% ДИ от 0,44 до 0,79 и ОР 0,75; 95% ДИ от 0,63 до 0,89 соответственно) [25].

Эффекты блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Основной механизм действия иНГЛТ-2 обусловлен снижением реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных канальцах почек за счет селективной блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и экспрессии натрий-водородного обменника 3 (Sodium-Hydrogen Exchanger 3 — NHE3) с последующим увеличением концентрации ионов Na^+ в дистальных почечных канальцах, которые воздействуют на плотное пятно дистального извитого канальца нефрона (*macula densa*) с активацией аденозинного сигнального пути. Это приводит к сужению афферентной артериолы, снижению внутри клубочкового давления и процессов гиперfiltrации (рис. 1) [26].

Назначение иНГЛТ-2 клинически проявляется мягким гипогликемическим, диуретическим, гипотензивным,

гипоурикемическим действием с протективным эффектом на β -клетки поджелудочной железы и снижением активности симпатической нервной системы [27]. Основные эффекты блокады НГЛТ-2 представлены на рис. 2 [28].

Долгосрочные проекты доказали положительное влияние иНГЛТ-2 на прогноз у больных ХСН, СД, ХБП. Однако полученные результаты не всегда можно объяснить сахароснижающим действием препаратов. В экспериментальных работах по изучению возможных механизмов нефропротективного влияния иНГЛТ-2 получены неоднозначные результаты, что способствует продолжению проведения исследований в этом направлении [29–31]. иНГЛТ-2 отличаются по селективности в отношении типов НГЛТ, что может оказывать влияние на эффективность и переносимость препаратов. Так, у эмпаглифлозина селективность к НГЛТ 2-го типа в 5000 раз больше, чем к НГЛТ 1-го типа, ответственным за абсорбцию глюкозы в кишечнике, а сотаглифлозин является неселективным иНГЛТ 1-го и 2-го типа [32, 33]. По убыванию селективности иНГЛТ располагаются в следующем порядке: эмпаглифлозин, эртуглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, сотаглифлозин [34, 35].

Доказательная база нефропротективного действия эмпаглифлозина: EMPA-REG Outcome, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved

В ранее проведенных многоцентровых исследованиях иНГЛТ-2 был продемонстрирован нефропротективный эффект. В большинстве проектов пациенты с выраженной ХБП не принимали участие, и оценка нефропротективного действия не являлась основной запланированной целью. Так, в исследовании III фазы EMPA-REG Outcome с участием более 7000 пациентов с СД 2 типа и подтвержденным ССЗ (ИБС, АГ, ИМ или инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий) эмпаглифлозин замедлял темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (по формуле СКД-EPI), уменьшал риск удвоения уровня креатинина на 44% ($p < 0,001$) и вероятность начала ЗПТ на 55% ($p = 0,04$) [36, 37]. Препарат показал значимый

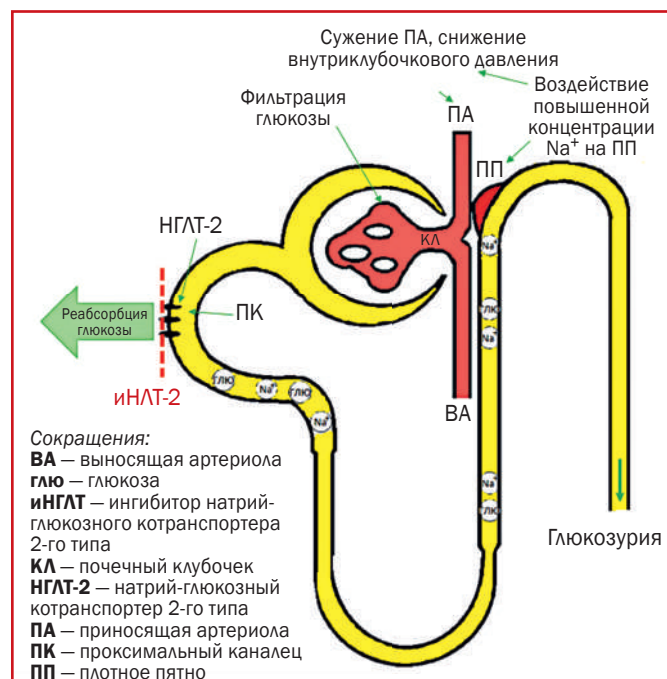


Рис. 1. Основной механизм действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (адаптировано по Cherney David Z. I. et al., 2014) [26] / The main mechanism of action of inhibitors of sodium glucose co-transporter type 2 (adopted from Cherney David Z. I. et al., 2014) [26]

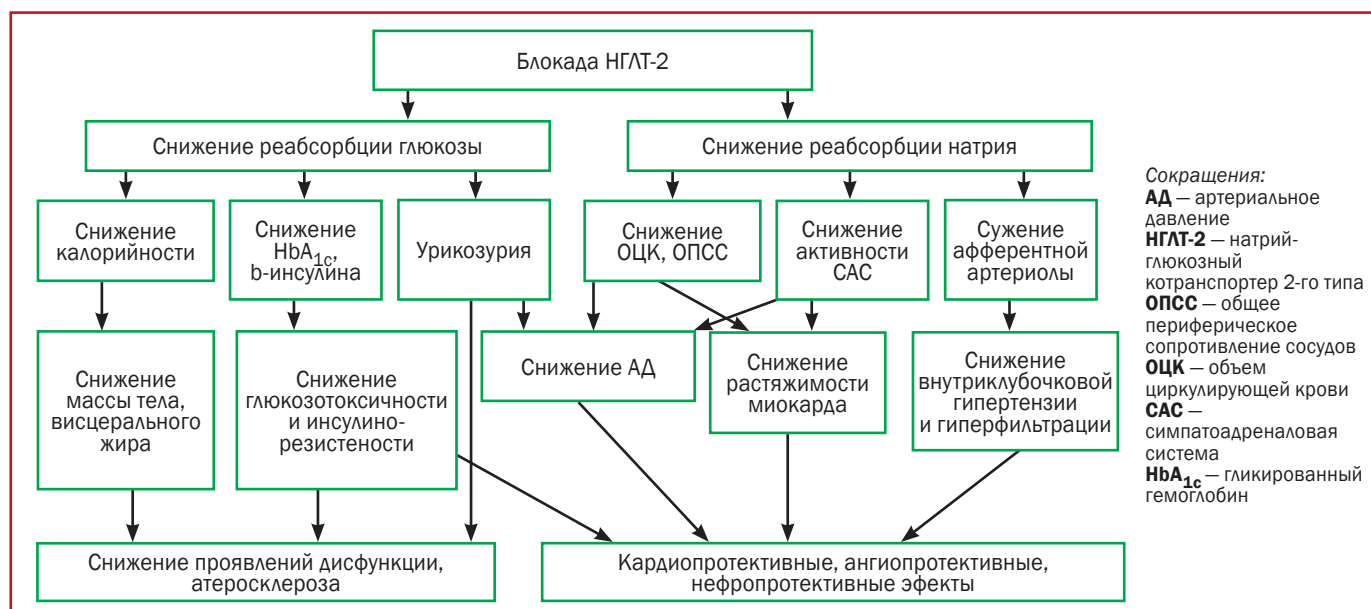


Рис. 2. Основные проявления блокады натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (адаптировано по Rajasekaran H., et al., 2016) [28] / The main manifestations of the blockade of sodium glucose co-transporter type 2 (adopted from Rajasekaran H., et al., 2016) [28]

антипротеинурический эффект. На фоне приема эмпагlifлозина наблюдался достоверный регресс соотношения альбумин/креатинин мочи (АКМ) на 32% ($p < 0,001$) у пациентов с исходной микроальбуминурией и на 41% ($p < 0,001$) — с исходной протеинурией независимо от уменьшения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), систолического артериального давления (САД), массы тела [38].

Прием препарата в течение 52 недель способствовал замедлению скорости прогрессирования альбуминурии у пациентов с СД 2 типа и ХБП СЗ [39]. В исследовании EMPEROR-Reduced эмпагlifлозин превосходил плацебо в улучшении прогноза у больных ХСН с ФВ $\leq 40\%$. Среди 3730 участников у 50% был СД 2 типа, а рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрирована у 48% пациентов. При анализе вторичных конечных точек комбинированный почечный показатель, включавший хронический гемодиализ, трансплантацию почки, устойчивое снижение рСКФ, встречался достоверно реже в группе эмпагlifлозина по сравнению с группой плацебо: 1,6% против 3,1% (ОР 0,50; 95% ДИ от 0,32 до 0,77, $p < 0,01$) [40, 41].

В мае 2021 г. завершилось рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность эмпагlifлозина в дозе 10 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 5988 пациентов с ХСНсФВ (со средней ФВ ЛЖ — 54,3 $\pm$ 8,8%). Основную часть составили больные II функционального класса по NYHA (81,5%), у большинства (64,6%) ХСН была неишемической этиологии (90% участников имели АГ, 51% — фибрилляцию предсердий), около 23% пациентов госпитализировались по поводу ХСН в течение года до включения в исследование. СД 2 типа имели 49% пациентов. Поражение почек в виде снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² исходно было выявлено у половины больных. Комбинированная первичная точка отражала риск развития ССС и госпитализации по поводу ХСН. Одной из вторичных конечных точек (наряду с оценкой риска госпитализации по поводу ХСН, ССС, смерти от всех причин, госпитализации по всем причинам, развития новых случаев СД) был анализ почечных исходов с учетом риска прогрессирования до терминальной почечной недостаточности (ТПН) и потребности в ЗПТ или устойчивого снижения рСКФ $\geq 40\%$ по формуле СКД-EPI или устойчивой рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², устойчивой рСКФ < 10 мл/мин/1,73 м² для пациентов с исходной рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Кроме того, проводилась

оценка качества жизни с помощью Канзасского опросника по кардиомиопатиям (КССО) исходно и на 52-й неделе. В исследование не включались пациенты с выраженным нарушением функции почек (рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м²). Средний период наблюдения составил 26,2 месяца.

В группе эмпагlifлозина на 21% реже регистрировался комбинированный первичный показатель (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,69 до 0,90; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо, в основном за счет снижения риска госпитализации по поводу СН. Похожие тенденции наблюдались и в исследованиях с участием пациентов с ХСНсФВ. Действие эмпагlifлозина не зависело от наличия у больных СД и приводило к снижению риска госпитализаций по поводу СН на 27% по сравнению с плацебо (407 эпизодов в группе эмпагlifлозина и 541 эпизод в группе плацебо; ОР 0,73; 95% ДИ от 0,61 до 0,88; $p < 0,001$). В группе эмпагlifлозина наблюдалось замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности в виде снижения ежегодного регресса рСКФ по сравнению с плацебо — $1,25 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в год и $2,62 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно, $p < 0,001$. Однако достоверных различий между группами наблюдения по комбинированному почечному показателю не было установлено. При анализе в подгруппах отмечено большее положительное влияние препарата у женщин, пациентов 70 лет и старше, у участников, имеющих индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м², ФВ ЛЖ менее 50%, предшествующую госпитализацию из-за СН. Эмпагlifлозин чаще приводил к развитию неосложненных инфекций половых органов и мочевыводящих путей, а также к эпизодам артериальной гипотензии. Несмотря на это, улучшение качества жизни в большей степени наблюдалось в основной группе [42]. Как видно, в обоих исследованиях популяции больных (9718 участников) с ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса влияние эмпагlifлозина на почечную функцию оценивалось по комбинированному показателю, включающему стойкое снижение рСКФ или потребность в ЗПТ.

В августе 2021 г. был опубликован анализ данных исследований с акцентом на влияние эмпагlifлозина на почечные исходы Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure (Эмпагlifлозин и основные почечные исходы при СН). Авторы подчеркивают значимое влияние ФВ левого желудочка на почечную эффективность эмпагlifлозина у больных с ХСН. Препарат оказывал благоприятное действие на течение ХСН и уменьшал риск госпитализаций больных

независимо от значения фракции выброса ЛЖ, однако влияние на почечные исходы оказалось более существенным среди пациентов с ХСНнФВ [43].

С учетом результатов проведенных исследований эмпаглифлозин может применяться при рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² и более без коррекции дозы у больных ХСНнФВ II-IV ФК по NYHA с и без СД 2 типа для уменьшения риска ССС, госпитализаций по поводу ХСН и замедления снижения функции почек [32].

Изучение эффективности эмпаглифлозина у больных с ХБП продолжается. В январе 2019 г. стартовало многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin – Исследование кардио- и нефропротекции с помощью эмпаглифлозина) с участием 6609 пациентов с ХБП и рСКФ по формуле СКД-ЕРІ от ≥ 20 до < 45 мл/мин/1,73 м² или СКФ от 45 включительно до 90 мл/мин/1,73 м² с соотношением АКМ ≥ 200 мг/г (или соотношение белок/креатинин ≥ 300 мг/г). В отличие от других исследований в данный проект не включались больные СД и с предшествующим атеросклеротическим ССЗ с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² при скрининге. В качестве первичной комбинированной конечной точки определено время до первого появления прогрессирования заболевания почек (ТПН, требующая ЗПТ, устойчивое снижение рСКФ до < 10 мл/мин/1,73 м², почечная смерть или устойчивое снижение рСКФ $\geq 40\%$) или ССС. Медиана наблюдения составляет 3,1 года. Вторичные конечные точки включают случаи госпитализаций в связи с ХСН или ССС; госпитализации по всем причинам; смерть от любой причины; прогрессирование заболевания почек; ССС; ССС или ТПН, требующая ЗПТ. Исследование планируется завершить в декабре 2022 г. [44].

Эффективность канаглифлозина в исследовании CREDENCE

Первое крупномасштабное исследование по оценке почечных исходов на фоне приема иНГЛТ-2 было проведено с канаглифлозином. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом международном исследовании CREDENCE (проводилось с 2014 по 2018 г.) принял участие 4401 пациент с СД 2 типа и уровнем HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ и $\leq 12,0\%$, рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и < 90 мл/мин/1,73 м², уровнем АКМ > 300 мг/г, но ≤ 5000 мг/г. Сопутствующая патология включала АГ (примерно у 96% пациентов), кардиоваскулярные заболевания (у 50%), СН (у 14,8%). Средний ИМТ участников был повышен и соответствовал I-й степени ожирения. Поражение почек при включении в исследование характеризовалось снижением рСКФ в среднем до уровня $56,2 \pm 18,2$ мл/мин/1,73 м² и повышением АКМ (медиана показателя составила 927 мг/г). Все участники получали нефропротективную терапию в виде стабильной максимально переносимой суточной дозы иАПФ или БРА в течение не менее 4 недель до рандомизации. После рандомизации назначался канаглифлозин в дозе 100 мг/сут или плацебо. Результаты промежуточного анализа показали явное преимущество канаглифлозина, поэтому исследование завершилось досрочно. На фоне приема препарата наблюдалось снижение частоты первичной комбинированной точки (развитие ТПН: рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², ЗПТ; удвоения уровня креатинина в сыворотке крови; почечная смерть; ССС) по сравнению с плацебо (43,2 и 61,2 на 1000 пациенто-лет соответственно). Это привело к снижению относительного риска на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; $p = 0,00001$). Отдельные компоненты первичной конечной точки также уменьшились в группе канаглифлозина: риск развития ТПН – на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,54 до 0,86; $p = 0,002$), удвоение уровня креатинина в сыворотке крови на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ от 0,48 до 0,76; $p < 0,001$), риск ССС – на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ от 0,61 до 1,00; $p = 0,05$).

Прием канаглифлозина способствовал снижению показателей вторичных конечных точек. В основной группе риск ССС или госпитализаций из-за СН уменьшился на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,57 до 0,83; $p < 0,001$); риск ССС, ИМ или

инсульта сократился на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ от 0,67 до 0,95; $p = 0,01$); риск ТПН, двойного увеличения креатинина или почечной смерти – на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ от 0,53 до 0,81; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Благоприятное влияние на течение ХСН иНГЛТ-2 подтвердилось и в данном исследовании снижением относительного риска госпитализаций по поводу СН на 39%. Основные результаты исследования CREDENCE представлены в табл. 1.

Отмечалось двухфазное влияние препарата на рСКФ. В течение первых 3 недель наблюдалось большее снижение рСКФ в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо ($-3,72 \pm 0,25$ против $-0,55 \pm 0,25$ мл в минуту на 1,73 м²). После этого регресс рСКФ был медленнее в основной группе, чем в группе плацебо ($-1,85 \pm 0,13$ против $-4,59 \pm 0,14$ мл в минуту на 1,73 м² в год). Препарат продемонстрировал антипротеинурический эффект. Среднее геометрическое значение соотношения АКМ было ниже на 31% в группе канаглифлозина. Частота всех нежелательных явлений оказалась сопоставимой в группах наблюдения. Случаи кетоацидоза развивались редко, но у большего числа пациентов в группе канаглифлозина (11 против 1). Эпизоды гиперкалиемии, наоборот, чаще выявлялись в группе плацебо (181 против 151). Канаглифлозин показал хорошую переносимость у больных с ХБП. Нежелательные явления со стороны почек развивались реже в подгруппах приема канаглифлозина с рСКФ $30 < 45$, $45 \leq 60$ и $60 \leq 90$ мл/мин/1,73 м² по сравнению с плацебо (ОР 0,73; 0,60 и 0,81 соответственно; $p = 0,3$). Наблюдалось снижение на 15% риска острого повреждения почек (ОПП) при приеме канаглифлозина (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,64 до 1,13; $p = 0,3$). Полное восстановление функции почек в течение 30 дней после ОПП происходило чаще при применении канаглифлозина по сравнению с плацебо (53,1% против 35,4%; $p = 0,04$). Однако биомаркеры ОПП и структурного повреждения канальцев не измерялись и данные о креатинине после события ОПП были доступны не для всех участников.

Канаглифлозин оказал положительное влияние на почечные исходы и в подгруппе с рСКФ 30–45 мл/мин/1,73 м², расширив возможности применения препарата в популяции пациентов с существенным снижением функции почек. С учетом незначительной разницы между группами по показателям углеводного обмена, АД, массы тела исследователи сделали вывод о дополнительном нефропротективном действии препарата, не связанном с гипогликемическим эффектом и частично обусловленным снижением внутриклубочкового давления [45].

Нефропротективное действие канаглифлозина наблюдалось и в исследованиях CANVAS и CANVAS-R. Наряду со снижением комбинированной первичной конечной точки (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) по сравнению с плацебо на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97; $p = 0,02$), риска госпитализаций по поводу ХСН – на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87), препарат уменьшал вероятность развития неблагоприятных почечных событий (устойчивого, на 40%, снижения рСКФ, потребности в ЗПТ или смерти от почечных причин) и выраженности альбуминурии [46, 47]. Таким образом, канаглифлозин благоприятно влияет на течение ХБП у больных СД 2 типа и может применяться при снижении рСКФ до 30 мл/мин/1,73 м². При ХБП у больных с СД 2 типа препарат рекомендуется в дозе 100 мг в сутки, если рСКФ составляет 45 и более мл/мин/1,73 м² или от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² при наличии альбуминурии более 300 мг/сутки. Максимальная доза препарата – 300 мг/сутки может быть назначена больным с рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² и выше для дополнительного контроля уровня гликемии. При снижении рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с альбуминурией более 300 мг/сутки, уже получающих препарат, терапия может быть продолжена в дозе 100 мг/сутки [48].

Нефропротективные возможности дапаглифлозина: результаты исследования Dapa-CKD

В июне 2020 г. завершилось международное, многоцентровое, рандомизированное исследование A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular

Таблица 1

Первичная и вторичные конечные точки в исследовании CREDENCE [таблица составлена авторами] / Primary and secondary endpoints of CREDENCE [table compiled by the authors]

События	Канаглифлозин, n = 2202 (%)	Плацебо, n = 2199 (%)	ОР (95% ДИ)	P
Терминальная почечная недостаточность, удвоение уровня креатинина, или почечная смерть, или ССС	11,1	15,5	0,70 (0,59-0,82)	0,00001
ССС	5	6,4	0,78 (0,61-1,00)	0,05
Госпитализация по поводу ХСН	4	6,4	0,61 (0,47-0,80)	< 0,001
ССС, ИМ или инсульт	9,9	12,2	0,80 (0,67-0,95)	0,01

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Основные итоги исследования Дара-СКД [таблица составлена авторами] / Main findings of the Dapa-CKD study [table compiled by the authors]

События	Дапаглифлозин, n = 2152 (%)	Плацебо, n = 2152 (%)	ОР (95% ДИ)	P
Устойчивое $\geq 50\%$ снижение рСКФ, терминальная почечная недостаточность, или почечная смерть, или ССС	9,2	14,5	0,61 (0,51-0,72)	< 0,001
ССС или госпитализация по поводу ХСН	4,6	6,4	0,71 (0,55-0,92)	0,009
Смерть от любой причины	4,7	6,8	0,69 (0,53-0,88)	0,004

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD; Анализ влияния дапаглифлозина на почечные исходы и ССС у пациентов с ХБП), оценивающее почечную и сердечно-сосудистую безопасность и эффективность дапаглифлозина по сравнению с плацебо у 4304 пациентов с ХБП. Средний возраст участников составил 62 года. СД 2 типа страдали только 2906 (67,5%) пациентов. Медиана наблюдения — 2,3 года. В исследование включались пациенты с рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), стойкой альбуминурией с соотношением АКМ от 200 до 5000 мг/г (от 22,6 до 565,6 мг/ммоль) в течение 3 и более месяцев. Пациенты дополнительно к максимально переносимой дозе иАПФ или БРА получали дапаглифлозин 10 мг в сутки или плацебо. При рандомизации учитывалось наличие СД 2 типа и уровень соотношения АКМ (≤ 1000 или > 1000). Среднее значение рСКФ участников было ниже, чем в исследовании CREDENCE, и составило $43,1 \pm 12,4$ мл/мин/1,73 м², а среднее соотношение АКМ — 949 мг/г. Более 40% пациентов имели рСКФ в диапазоне от 30 до 45 мл/мин/1,73 м², а у 14,5% рСКФ была менее 30 мл/мин/1,73 м².

Клинические характеристики больных в исследовании Дара-СКД несколько отличались от включенных в CREDENCE. В Дара-СКД участвовали пациенты и без СД, с более низкими средними значениями ИМТ, АД, рСКФ, у меньшего числа больных были сопутствующие ССЗ (37% против 50% в CREDENCE) и СН (около 11% против примерно 15% в CREDENCE). Первичная конечная комбинированная точка включала развитие устойчивого, как минимум на 50% и более, снижения рСКФ, или ТПН (стойкая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² либо проведение хронического диализа или трансплантация почки), или ССС, или почечной смерти. Вторичные исходы оценивали отдельные компоненты первичной конечной точки, а также случаи смерти от ССЗ или госпитализаций по поводу СН; случаи смерти от любой причины. Дапаглифлозин приводил к снижению первичной конечной точки на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,72; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Комбинированный показатель почечных исходов регистрировался у меньшего числа пациентов основной группы по сравнению с группой контроля (142 (6,6%) против 243 (11,3%)), что способствовало снижению относительного риска на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,45 до 0,68; $p < 0,001$). На фоне приема дапаглифлозина

отмечалось значимое уменьшение риска ССС или госпитализаций, связанных с СН, на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,55 до 0,92; $p = 0,009$) и риска смерти от любых причин на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,53 до 0,88; $p = 0,004$). Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Дапаглифлозин по сравнению с плацебо замедлял снижение рСКФ на 0,93 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ от 0,61 до 1,25). При этом регресс в группе дапаглифлозина и плацебо составил $-2,86 \pm 0,11$ и $-3,79 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно. Между исходным уровнем и 2-й неделей приема препарата произошло резкое снижение рСКФ на 2,61 мл/мин/1,73 м² (от 2,16 до 3,06) у пациентов с СД 2 типа и в меньшей степени на 2,01 мл/мин/1,73 м² (от 1,36 до 2,66) у пациентов без СД 2 типа по сравнению с плацебо. После 2 недель и до окончания лечения ежегодное изменение средней рСКФ было меньше при применении дапаглифлозина, чем в группе плацебо ($-1,67 \pm 0,11$ и $-3,59 \pm 0,11$ мл/мин/1,73 м² соответственно). Наблюдался более низкий темп снижения рСКФ в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа (2,26 мл/мин/1,73 м² в год [от 1,88 до 2,64]), чем у пациентов без СД 2 типа (1,29 мл/мин/1,73 м² в год [от 0,73 до 1,85]; $p_{\text{interaction}} = 0,0049$). Между исходным уровнем и окончанием лечения эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо на регресс снижения рСКФ у пациентов с СД 2 типа составил 1,18 мл/мин/1,73 м² в год (от 0,79 до 1,56), а без СД 2 типа — 0,46 мл/мин/1,73 м² в год (от -0,10 до 1,03; $p_{\text{interaction}} = 0,040$). Согласно результатам исследования, более выраженный нефропротективный эффект дапаглифлозина проявился у пациентов с СД 2 типа, с более высоким исходным уровнем HbA_{1c} и соотношения АКМ [49, 50].

Изменение альбуминурии являлось одним из критериев оценки эффективности препарата в исследовании. Регресс альбуминурии по динамике АКМ расценивался при переходе от макроальбуминурии (≥ 300 мг/г) к микро- или нормоальбуминурии (< 300 мг/г), а прогрессирование стадии альбуминурии — как переход от менее 3000 мг/г к 3000 мг/г или более. На фоне приема дапаглифлозина произошло снижение уровня альбуминурии по сравнению с плацебо. Среднее геометрическое значение соотношения АКМ уменьшилось на 29,3% (95% ДИ от -33,1 до -25,2; $p < 0,0001$). Более выраженное сокращение среднего геометрического показателя на 35,1% (95% ДИ от -39,4 до -30,6;

$p < 0,0001$) наблюдалось у пациентов с СД 2 типа, чем у пациентов без СД 2 типа, — на 14,8% (от -22,9 до -5,9; $p = 0,0016$) во время последующих посещений ($p_{\text{interaction}} < 0,0001$). Дапаглифлозин увеличивал вероятность регресса стадии альбуминурии (ОР 1,81; 95% ДИ от 1,60 до 2,05) и снижал риск прогрессирования альбуминурии (ОР 0,41; 95% ДИ от 0,32 до 0,52). У пациентов с ХБП и СД 2 типа и без него дапаглифлозин значительно снижал альбуминурию, при этом относительное снижение было большим у пациентов с СД 2 типа [51].

Среди участников исследования 468 пациентов (11%) имели ХСН. Средняя рСКФ была одинаковой у пациентов с ХСН и без нее. Показатели госпитализации по поводу СН, ССС и смерти от любой причины были выше у пациентов с ХСН, но частота вторичных почечных конечных точек не зависела от ее наличия. Дапаглифлозин одинаково снижал риск первичной конечной точки у пациентов с СН (ОР 0,58; 95% ДИ от 0,37 до 0,91) и без нее (ОР 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,75), $p = 0,59$. Пропорциональное снижение риска было одинаковым у пациентов с и без ХСН как для комбинированного показателя ССС или госпитализации по поводу СН (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,44 до 1,05) против (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,51 до 0,97) соответственно, $p = 0,90$, так и смерти от всех причин (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,34 до 0,93) против (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,54 до 0,97) соответственно; $p = 0,39$. Однако абсолютное снижение риска было выше у пациентов с ХСН. Низкая частота развития нежелательных явлений не отличалась среди пациентов с ХСН или без нее [52]. Результаты представленного исследования показывают, что дапаглифлозин значительно замедляет долгосрочное снижение рСКФ у пациентов с ХБП по сравнению с плацебо.

Нефропротективный эффект дапаглифлозина не зависел от гипогликемического действия и, скорее всего, обусловлен глюкозосвязанным осмотическим диурезом, натрийурезом, усилением канальцево- клубочковой обратной связи и снижением внутриклубочкового давления. Однако до конца механизмы ренопротекции не установлены. Благоприятное гемодинамическое действие препарата сохраняет и улучшает функцию почек у лиц и без СД 2 типа. В ранее проведенном исследовании DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин у больных СД 2 типа способствовал снижению риска развития почечных исходов ($\geq 40\%$ регресс рСКФ от < 60 мл/мин/1,73 м², развитие ТПН или почечная смерть) на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ от 0,43 до 0,66; $p < 0,001$). В данной работе только у 40% участников было установленное атеросклеротическое ССЗ и лишь у 10% — ХСН [53].

Таким образом, дапаглифлозин снижает риск почечной недостаточности и ССС либо госпитализации по поводу ХСН и увеличивает выживаемость пациентов с ХБП с СД 2 типа или без него независимо от наличия ХСН в анамнезе. На сегодняшний день препарат рекомендуется пациентам с ХСН II-IV ФК по NYHA (показание зарегистрировано на основании результатов исследования DAPA-HF), а также пациентам с ХБП для снижения риска ССС, госпитализации по поводу СН, устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХПН. Не рекомендуется применять дапаглифлозин для улучшения гликемии при снижении рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м². Препарат может назначаться пациентам с тяжелым нарушением функции почки без коррекции дозы (рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м²). При исходной рСКФ менее 25 мл/мин/1,73 м² препарат назначать не рекомендуется, но возможно продолжение приема дапаглифлозина, если он уже применяется [35].

Кардиоренальная эффективность эртуглифлозина и ипраглифлозина

Сердечно-сосудистую безопасность подтвердил и селективный обратимый иНГЛТ-2 эртуглифлозин, зарегистрированный в нашей стране в 2019 г. Влияние на сердечно-сосудистые исходы и ренальную функцию эртуглифлозина у больных СД 2 типа с установленным атеросклеротическим ССЗ изучалось в исследовании VERTIS CV [54]. Все участ-

ники были рандомизированы в три группы: пациенты 1-й и 2-й групп получали эртуглифлозин в дозе 5 мг в сутки ($n = 2752$) или 15 мг в сутки ($n = 2747$), 3-й группы — плацебо ($n = 2747$). Период наблюдения в среднем составил 3,5 года. У большинства больных (76%) в анамнезе была подтвержденная ИБС, у 48% пациентов — перенесенный ИМ. Среднее значение рСКФ составило 76 мл/мин/1,73 м², при этом рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрировалась почти у 22% пациентов. Основная часть пациентов имела ХБП 2-й стадии (53%), доли больных с ХБП 1-й и 3-й стадии составили 25% и 22% соответственно. Повышенный уровень альбуминурии на исходном этапе выявлен у 40% больных. При этом 19% участников относились к категории высокого или очень высокого риска по классификации риска при ХБП KDIGO. Примерно у четверти пациентов (24%) была ХСН. В исследование не включались больные с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на скрининговом визите и с тяжелой ХСН (IV ФК; III-IV ФК до внесения поправок в протокол исследования).

Препарат не показал преимуществ перед плацебо по влиянию на основной оценочный показатель эффективности, включающий смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Как и другие иНГЛТ-2, эртуглифлозин благоприятно влиял на течение ХСН и уменьшал риск госпитализаций по поводу СН на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,54 до 0,90). Снижение комбинированной почечной точки (почечная смерть, диализ/трансплантация или двойное увеличение креатинина) на 19% по сравнению с плацебо не достигло уровня статистической достоверности (ОР 0,81; 95% ДИ от 0,63 до 1,04; $p = 0,08$). Сердечно-сосудистые исходы чаще регистрировались в подгруппах с более тяжелым поражением почек, подтверждая негативное влияние почечной дисфункции на риск ССЗ [54].

При последующем анализе в подгруппах эффективность эртуглифлозина различалась в зависимости от стадии ХБП, соотношения АКМ, кардиоренального риска при ХБП KDIGO. Препарат в большей степени снижал риск госпитализации у больных с умеренным и высоким/очень высоким риском при ХБП KDIGO (при низком риске разница в частоте событий на 1000 пациенто/лет составила 1,2 процентных пункта, ОР 1,38; 95% ДИ от 0,75 до 2,54; при умеренном риске разница в частоте составила -5,6 процентных пункта, ОР 0,50; 95% ДИ от 0,31 до 0,81; при высоком/очень высоком риске частота событий составила -11,8 процентных пункта, ОР 0,61, 95% ДИ от 0,42 до 0,89; $p_{\text{interaction}} = 0,03$) у пациентов с исходно повышенным уровнем альбуминурии (при нормоальбуминурии разница в частоте событий на 1000 пациенто-лет составила 0,5 процентных пункта, ОР 1,12; 95% ДИ — от 0,69 до 1,83; при повышенной альбуминурии разница в частоте событий на 1000 пациенто-лет составила -9,4 процентных пункта, ОР 0,55; 95% ДИ от 0,40 до 0,75; $p_{\text{interaction}} = 0,02$), у больных с ХБП 1-й стадии разница в частоте событий на 1000 пациенто-лет составила 1,1 процентных пункта, ОР 1,36; 95% ДИ от 0,57 до 3,23; ХБП 2-й стадии — 2,0 процентных пункта, ОР 0,79; 95% ДИ от 0,55 до 1,13; ХБП 3-й стадии — 11,3 процентных пункта; ОР 0,50; 95% ДИ — от 0,33 до 0,76, $p_{\text{interaction}} = 0,08$ (табл. 3) [55].

Препарат снижал темп регресса рСКФ по сравнению с плацебо. Как и другие иНГЛТ-2, эртуглифлозин показал антипротеинурический эффект, замедляя скорость прогрессирования микроальбуминурии (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,72 до 0,86) и приводя к регрессу выраженности альбуминурии до нормальных значений (ОР 1,23; 95% ДИ от 1,10 до 1,36) [53]. Исследование VERTIS CV в очередной раз подтвердило класс-эффект глифлозинов в отношении их нефропротективного действия и снижения риска госпитализаций по поводу ХСН. Согласно инструкции, эртуглифлозин не рекомендуется использовать при рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² или клиренсе креатинина менее 45 мл/мин, а также пациентам на диализе. Начинать терапию препаратом нежелательно уже при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсе креатинина (КК) менее 60 мл/мин [56].

Таблица 3

Пропорциональные риски Кокса для сердечно-сосудистых исходов в исследовании VERTIS CV в подгруппах пациентов с различной степенью поражения почек (адаптировано по Cherney David Z. I. et al., 2021) [55] / Cox Proportional Risks for Cardiovascular Outcomes in the VERTIS CV Trial in Patient Subgroups with Different Degrees of Renal Injury (adopted from Cherney David Z. I. et al., 2021) [55]

Событие	Подгруппы	Плацебо, n (частота)	Эртуглифлозин, n (частота)	ОР (95% ДИ)	P
Госпитализация по поводу ХСН и ССС	ХБП С1	32 (13,3)	81 (16,9)	1,27 (0,84; 1,91)	0,13
	ХБП С2	126 (25,0)	222 (21,8)	0,87 (0,70; 1,08)	
	ХБП С3	92 (46,5)	141 (35,6)	0,76 (0,59; 1,00)	
	Нормоальбуминурия	83 (14,8)	190 (17,1)	1,16 (0,89; 1,50)	0,01
	Повышенный уровень альбуминурии	163 (45,8)	244 (33,5)	0,73 (0,60; 0,89)	
	KDIGO низкий риск	57 (12,3)	139 (15,2)	1,24 (0,91; 1,68)	0,03
	KDIGO умеренный риск	88 (30,3)	138 (23,1)	0,76 (0,58; 0,99)	
	KDIGO высокий/очень высокий риск	100 (61,1)	155 (47,0)	0,77 (0,60; 0,99)	
Госпитализация по поводу ХСН	ХБП С1	7 (2,9)	19 (4,0)	1,36 (0,57; 3,23)	0,08
	ХБП С2	47 (9,4)	75 (7,4)	0,79 (0,55; 1,13)	
	ХБП С3	45 (22,7)	45 (11,4)	0,50 (0,33; 0,76)	
	Нормоальбуминурия	23 (4,1)	51 (4,6)	1,12 (0,69; 1,83)	0,02
	Повышенный уровень альбуминурии	74 (20,8)	83 (11,4)	0,55 (0,40; 0,75)	
	KDIGO низкий риск	14 (3,0)	38 (4,2)	1,38 (0,75; 2,54)	0,03
	KDIGO умеренный риск	33 (11,3)	34 (5,7)	0,50 (0,31; 0,81)	
	KDIGO высокий/очень высокий риск	50 (30,6)	62 (18,8)	0,61 (0,42; 0,89)	

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, p — достоверность различий ОР между подгруппами, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек.

Еще один представитель иНГЛТ 2-го типа, разрешенный к применению в нашей стране, ипраглифлозин, селективность которого к НГКТ 2-го типа в 254 раза выше, чем к НГЛТ 1-го типа. Клиническая эффективность ипраглифлозина продемонстрирована рядом исследований в популяции японских больных. Как и другие представители данного класса лекарственных средств, он обладает гипогликемическим, гипотензивным, урикозурическим действием, снижает ИМТ, объем висцерального жира, благоприятно влияет на показатели липидного обмена [57-59].

Положительное воздействие на почечную функцию при приеме препарата проявлялось уменьшением гиперфильтрации в виде регресса рСКФ с последующей стабилизацией показателя у пациентов с СД 2 типа и рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², рСКФ ≥ 60 и < 90 мл/мин/1,73 м². Среди пациентов с умеренным снижением функции почек (рСКФ 45-60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалось повышение рСКФ в среднем на $2,6 \pm 1,2$ мл/мин/1,73 м² на 52-й неделе. У пациентов с рСКФ 30-45 мл/мин/1,73 м² динамики показателя не произошло. Препарат показал и антипротеинурический эффект у больных с СД 2 типа [60]. Длительное нефропротективное действие ипраглифлозина подтвердилось результатами японского 3-летнего наблюдательного многоцентрового постмаркетингового исследования STELLA-LONG TERM [61]. Достоверное повышение рСКФ регистрировалось после 3-месячного лечения и сохранялось на протяжении 3 лет у пациентов с СД 2 типа и рСКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м². В подгруппе пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² значимых изменений рСКФ по сравнению с исходными величинами не произошло. Целенаправленных исследований эффективности влияния препарата на течение ХСН не проводилось. Ипраглифлозин рекомендуется только пациентам с СД 2 типа для улучшения гликемического контроля как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. При легких и умеренных нарушениях почечной функции коррекции дозы не требуется. Препарат противопоказан при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² [62].

Заключение

Таким образом, результаты многочисленных исследований демонстрируют нефропротективное действие иНГЛТ-2 в том числе при ХСН у больных как с СД 2 типа, так и без него. Доказанные преимущества препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией позволили некоторым из них выйти за рамки гипогликемических средств (табл. 4, 5). Известный механизм действия и изучаемые факторы кардио-нефро-ангио-протекции иНГЛТ-2 способствуют повышению клинической эффективности терапии и улучшают прогноз у пациентов с ХСН и тяжелой коморбидной патологией. Эмпаглифлозин может применяться у больных с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка, а дапаглифлозин — пока только при ХСНнФВ вне зависимости от наличия СД 2 типа для снижения риска ССС и госпитализаций, связанных с ХСН и замедления ухудшения функции почек. Показания к применению дапаглифлозина могут быть пересмотрены после оглашения результатов исследования DELIVER. Назначение дапаглифлозина также показано пациентам с ХБП с или без ХСН и СД 2 типа для уменьшения риска ССС, госпитализаций по поводу СН, устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии ХБП. Использование канаглифлозина возможно при ХБП только у пациентов с СД 2 типа. Два других иНГЛТ-2 (ипраглифлозин и эртуглифлозин) на сегодняшний день остаются только гипогликемическими средствами и могут назначаться больным с СД 2 типа как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (табл. 6). ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R., et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet. 2013; 382: 339-352. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

Таблица 4

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на течение хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированных клинических исследований [таблица составлена авторами] / The effect of inhibitors of sodium glucose co-transporter type 2 on the course of chronic heart failure: results of randomized clinical trials [table compiled by the authors]

Исследование, участники	ИНГЛТ-2	Первичная конечная точка (препарат/ плацебо)	Влияние на ХСН (препарат/ плацебо)	Ссылка
EMPA-REG OUTCOME, n = 7020 пациентов с ССЗ и СД 2 типа	Эмпаглифлозин	ССС, нефатальные ИМ и инсульт — 10,5% против 12,1% (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,74 до 0,99; p = 0,04)	Госпитализация по поводу ХСН — 2,7% против 4,1% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; p = 0,002)	[36]
EMPEROR-Reduced, n = 3730 пациентов с ХСН ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Эмпаглифлозин	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 19,4% против 24,7% (ОР 0,75; 95% ДИ от 0,65 до 0,86; p < 0,001)	Госпитализация по поводу ХСН — 13,2% против 18,3% (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,59 до 0,81)	[40,41]
EMPEROR-Preserved, n = 5988 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ > 40%	Эмпаглифлозин	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 13,8% против 17,1% (ОР 0,79; 95% ДИ от 0,69 до 0,90; p < 0,001)	Госпитализация по поводу ХСН — 8,6% против 11,8% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,60 до 0,83)	[42]
CREDENCE, n = 4401 пациент с СД 2 типа и ХБП	Канаглифлозин	Развитие ТПН; удвоение уровня креатинина в сыворотке крови; почечная смерть; ССС — 11,1% против 15,5% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; p = 0,00001)	Госпитализация по поводу ХСН — 4% против 6,4% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,47 до 0,80; p < 0,001)	[45]
DECLARE-TIMI 58, n = 17 160 пациентов с СД 2 типа с ССЗ или с факторами риска ССЗ	Дапаглифлозин	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 4,9% против 5,8% (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p = 0,005); ССС, или нефатальный ИМ, или инсульт — 8,8% против 9,4% (ОР 0,93; 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p = 0,17)	Госпитализации по поводу ХСН — 2,5% против 3,3% (ОР 0,73; 95% ДИ от 0,61 до 0,88)	[53]
DAPA-HF, n = 4744 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Госпитализация по поводу ХСН, обращение за неотложной помощью по поводу ХСН или ССС — 16,3% против 21,2 % (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,65 до 0,85; p < 0,001)	Госпитализация по поводу ХСН — 9,7% против 13,4% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,83)	[63]
Dapa-CKD, n = 4304 пациента с ХБП с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Устойчивое (на 50% и более) снижение рСКФ, или ТПН (стойкая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² , или лечение хроническим диализом, или трансплантация почки), или ССС, или почечная смерть — 9,2% против 14,5% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,72; p < 0,001)	ССС или госпитализация по поводу ХСН — 4,6% против 6,4% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,55 до 0,92; p = 0,009)	[49, 50]
VERTIS CV, n = 8246 пациентов с СД 2 типа и ССЗ	Эртуглифлозин	ССС, нефатальные ИМ и инсульт — 11,9% против 11,9% (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,85 до 1,11)	Госпитализации по поводу ХСН — 2,5% против 3,6% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,54 до 0,90)	[54]

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОР — отношение рисков, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

- Fox C. S., Matsushita K., Woodward M., et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012; 380: 1662-1673. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6.
- Blecker S., Matsushita K., Köttgen A., et al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community // Am J Kidney Dis. 2011; 58: 47-55. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.391.
- Köttgen A., Russell S. D., Loehr L. R., et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 1307-1315. DOI: 10.1681/ASN.2006101159.
- Ruilope L. M., Agarwal R., Anker S. D., et al. Design and baseline characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease trial // Am J Nephrol. 2019; 50: 345-356. DOI: 10.1159/000503712.
- MacDonald M. R., Petrie M. C., Hawkins N. M., et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure // Eur Heart J. 2008; 29: 1224-1240. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn156.
- Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // Diabetes Care. 2001; 24: 1614-1619. DOI: 10.2337/diacare.24.9.1614.
- Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Артемьева Е. Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА—ХСН // Кардиология. 2021; 61 (4): 4-14. [Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Artemyeva E. G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCHA-CHF study // Kardiologia. 2021; 61 (4): 4-14. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Pazin-Filho A., Kottgen A., Bertoni A. G., Russell S. D., Selvin E., Rosamond W. D., Coresh J. HbA_{1c} as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Diabetologia. 2008; 51: 2197-2204. DOI: 10.1007/s00125-008-1164-z.
- Dauriz M., Targher G., Laroche C., et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry // Diabetes Care. 2017; 40 (5): 671-678. DOI: 10.2337/dc16-2016.
- Nasir S., Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement // Am J Cardiol. 2012; 110 (9): 50B-57B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.031.
- From A. M., Leibson C. L., Bursi F. et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population // Am J Med. 2006; 119: 591-599. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.024.
- Tuttle K. R., Bakris G. L., Bilous R. W., et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference // Diabetes Care. 2014; 37: 2864-2883. DOI: 10.2337/dc14-1296.
- Saran R., Robinson B., Abbott K. C. et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report. Epidemiology of kidney disease in the United States // Am J Kidney Dis. 2020; 75 (1 Suppl 1): A6-A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
- Masakane I., Nakai S., Ogata S., et al. An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (As of 31 December 2013) // Ther Apher Dial. 2015; 19 (6): 540-574. DOI: https://doi.org/10.1111/1744-9987.12378.
- Бикбов Б. Т., Томила Н. А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по дан-

Таблица 5

Доказанные нефропротективные возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [таблица составлена авторами] / Proven nephroprotective potential of sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors [table compiled by the authors]

Исследование, участники	ИНГЛТ-2	Влияние на почечные исходы (препарат/плацебо)	Ссылка
EMPEROR-Reduced, n = 3730 пациентов с ХСН ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Эмпаглифлозин	Хронический диализ, или трансплантация почки, или устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, или устойчивая рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² — 1,6% против 3,1% (ОР 0,50; 95% ДИ от 0,32 до 0,77); средний регресс рСКФ — 0,55 ± 0,23 мл/мин/1,73 м ² в год против -2,28 ± 0,23 мл/мин/1,73 м ² в год, p < 0,001	[40,41]
EMPEROR-Preserved, n = 5988 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ > 40%	Эмпаглифлозин	Хронический диализ, или трансплантация почки, или устойчивое снижение рСКФ на 40% или более, или устойчивая рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ² — 3,6% против 3,7% (ОР 0,95; 95% ДИ от 0,73 до 1,24); средний регресс рСКФ — 1,25 ± 0,11 мл/мин/1,73 м ² в год против 2,62 ± 0,11 мл/мин/1,73 м ² в год, p < 0,001	[42]
CREDENCE, n = 4401 пациент с СД 2 типа и ХБП	Канаглифлозин	ТПН, удвоение уровня креатинина, или почечная смерть, или ССС — 11,1% против 15,5% (ОР 0,70; 95% ДИ от 0,59 до 0,82; p = 0,00001); удвоение уровня креатинина в сыворотке крови — 5,4% против 8,5% (ОР 0,60; 95% ДИ от 0,48 до 0,76; p < 0,001); терминальная почечная недостаточность — 5,3% против 7,5% (ОР 0,68; 95% ДИ от 0,54 до 0,86; p = 0,002); ТПН, удвоение уровня креатинина или почечная смерть — 6,9% против 10,2% (ОР 0,66; 59% ДИ от 0,53 до 0,81; p < 0,001)	[45]
DAPA-HF, n = 4744 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ ≤ 40% с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Ухудшение функции почек — 1,2% против 1,6% (ОР 0,71; 95% ДИ от 0,44 до 1,16)	[63]
Дара-CKD, n = 4304 пациента с ХБП с СД 2 типа и без	Дапаглифлозин	Устойчивое — на 50% и более — снижение рСКФ, или ТПН (стойкая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² , или проведение диализа, или трансплантация почки), или ССС, или почечная смерть — 9,2% против 14,5% (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,51 до 0,72; p < 0,001); устойчивое 50%-е и более снижение рСКФ, или ТПН, или почечная смерть — 6,6% против 11,3% (ОР 0,56; 95% ДИ от 0,45 до 0,68; p < 0,001)	[49, 50]
VERTIS CV n = 8246 пациентов с СД 2 типа и ССЗ	Эртуглифлозин	Почечная смерть, диализ/трансплантация, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови — 3,2% против 3,9% (ОР 0,81; 95% ДИ от 0,63 до 1,04);	[54]
Примечание. ДИ — доверительный интервал, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.			

Таблица 6

Показания к применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и коррекция дозы при снижении функции почек [таблица составлена авторами] / Indications for the use of inhibitors of the sodium glucose co-transporter type 2 and dose adjustment with a decrease in renal function [table compiled by the authors]

ИНГЛТ-2	Показания	Терапевтические дозы, мг в сутки	Коррекция дозы при снижении КК, мл/мин		
			45 и выше	45-30	Менее 30
Дапаглифлозин	- СД 2 типа; - СД 2 типа с установленным ССЗ или двумя и более факторами ССР; - ХСНнФВ II-IV ФК ± СД 2 типа; - ХБП ± СД 2 типа ± ХСН	10	Не требуется	Не требуется. Не рекомендуется для коррекции гипергликемии при СД 2 типа	Менее 25 противопоказан для начала терапии, но прием может быть продолжен, если препарат уже принимается
Эмпаглифлозин	- СД 2 типа; - СД 2 типа с установленным ССЗ; - ХСН II-IV ФК ± СД 2 типа	10-25; При ХСН — 10	Не требуется		Противопоказан
Канаглифлозин	- СД 2 типа; - СД 2 типа с установленным ССЗ; - СД 2 типа + диабетическая нефропатия с альбуминурией > 300 мг/сутки	100-300	100	100	Терапия в дозе 100 мг может быть продолжена до ЗПТ
Эртуглифлозин	СД 2 типа	5-15	При КК менее 60 мл/мин не рекомендуется или применять с осторожностью	Противопоказан	
Ипраглифлозин	СД 2 типа	50-100	Не требуется		Противопоказан
Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, КК — клиренс креатинина, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.					

- ным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая // Нефрология и диализ. 2016; 18 (2): 98-164. [Bikbov B. T., Tomilina N. A. Composition of patients and indicators of quality of treatment on replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Part Two // Nephrology and dialysis. 2016; 18 (2): 98-164. (In Russ.)]
17. Khan H., Anker S. D., Januzzi J. L., et al. Heart failure epidemiology in patients with diabetes mellitus without coronary heart disease // J Card Fail. 2019; 25 (2): 78-86. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.10.015.
18. Yap J., Tay W. T., Teng T. K., et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // J Am Heart Assoc. 2019; 8 (17): e013114. DOI: 10.1161/JAHA.119.013114.
19. Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes – A Review Of The Epidemiology And Outcomes // Cardiac Failure Review. 2015; 1 (1): 8-10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8.
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Коваленко Елена Викторовна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; elkovalenko76@mail.ru

Маркова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; markova-li@mail.ru

Белая Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1; olgabelaya64@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Kovalenko, MD, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; elkovalenko76@mail.ru

Lyudmila I. Markova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; markova-li@mail.ru

Olga L. Belaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; olgabelaya64@gmail.com

Поступила/Received 20.05.2022

Принята в печать/Accepted 12.08.2022



АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 2022 10-11 декабря



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая организована в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение Москвы и московского региона» и оказать спонсорскую поддержку.

Мероприятие проводится при поддержке:

**Медицинской секции МООИ «Московская диабетическая ассоциация»
Московской ассоциации эндокринологов
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России
АНО «МИР XXI ВЕК»**

В программе конференции доклады ведущих эндокринологов; симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; обсуждение перспектив развития городской эндокринологической службы.

Традиционно в работе Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» участвует более 1500 специалистов из разных регионов России и стран ближнего зарубежья.

Программа конференции подана для включения в план научно-образовательных и научно-практических мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение».

В рамках конференции организовываются тематические оборудованные площадки (информационные, учебные, дискуссионные).

Организована видеотрансляция с возможностью подключения слушателей и обратной связью в режиме реального времени на специализированной онлайн платформе на сайте imfd.ru

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы: 10 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

11 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

Вход на конференцию по пригласительным билетам.

Ждём Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог» 127030, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1
Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47 Сайт: www.imfd.ru

