

Субанализы исследования DAPA-СКД: новые данные по применению ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии хронической болезни почек

М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева[✉], М.В. Шестакова

ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа прочно заняли лидирующие позиции в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в связи с доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами. Исследование DAPA-СКД (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), выполненное среди лиц с хронической болезнью почек различной этиологии и проведенное в смешанной популяции, включавшей и пациентов без СД 2, показало способность дапаглифлозина снижать риск первичной комбинированной конечной точки (расчетная скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м², необходимость проведения хронического диализа или трансплантации почки, время до наступления почечной или сердечно-сосудистой смерти), а также определенных вторичных конечных точек. С учетом включения дапаглифлозина в терапевтические схемы у пациентов с хронической болезнью почек не только диабетического генеза и ожидаемого последующего значительного расширения популяции пациентов, имеющих показания к использованию препарата, большой интерес для клиницистов могут представлять результаты опубликованных запланированных субанализов исследования DAPA-СКД.

Ключевые слова: ингибитор НГЛТ-2, дапаглифлозин, исследование DAPA-СКД, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Шестакова М.В. Субанализы исследования DAPA-СКД: новые данные по применению ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2022;94(10):1188–1196. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201883

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Sub-analyses of the DAPA-CKD study: new data on the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor in the treatment of chronic kidney disease

Minara S. Shamkhalova, Olga Yu. Sukhareva[✉], Marina V. Shestakova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Sodium-glucose cotransporter inhibitors updated their position in the therapy of patients with type 2 diabetes mellitus due to proven nephro- and cardioprotective effects. The DAPA-CKD study, performed among individuals with CKD of various etiologies, was also conducted in a mixed population, including patients without type 2 diabetes, showed the ability of dapagliflozin to reduce the risk of the primary combined endpoint (eGFR<15 ml/min/1.73 m², the need for chronic dialysis or kidney transplantation, time to renal or cardiovascular death), and certain secondary endpoints. Due to the inclusion of dapagliflozin into the treatment of the patients with CKD of not only the diabetic origin and the expected subsequent significant expansion of the patient population with indications for the use of this drug, the review of the results of the sub-analyses of DAPA-CKD study may be of interest to the clinicians.

Keywords: SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, DAPA-CKD study, chronic kidney disease

For citation: Shamkhalova MS, Sukhareva OYu, Shestakova MV. Sub-analyses of the DAPA-CKD study: new data on the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor in the treatment of chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1188–1196. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201883

В последние несколько лет клиническая диабетология переживала взрывной рост числа рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению влияния препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [1–4]. Помимо сердечно-сосудистых преимуществ,

особенно значимых для улучшения прогноза пациентов с сердечной недостаточностью (СН), во всех крупных РКИ по оценке сердечно-сосудистого риска иНГЛТ-2 (часто называемых глифлозинами) в качестве вторичных точек было показано существенное положительное влияние этих препаратов на почечные исходы, которые оценивались как вторичные. С учетом этого спланированы и выполнены

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Сухарева Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач высшей категории отд. диабетической болезни почек и пост-трансплантационной реабилитации. E-mail: olgasukhareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3443-7206

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд. диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации. ORCID: 0000-0002-3433-0142

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир. ORCID: 0000-0002-5057-127X

[✉] Olga Yu. Sukhareva. E-mail: olgasukhareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3443-7206

Minara S. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

РКИ для первичной оценки влияния глифлозинов на риск почечных событий.

Первым крупным РКИ по изучению влияния препарата иНГЛТ-2 на почечные исходы было исследование CREDENCE, выполненное у пациентов с СД 2 с диабетической нефропатией [расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–<90 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин (А/Кр) в моче >300–5000 мг/г], в котором пациенты уже получали в качестве нефропротекции стабильную дозу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в максимально разрешенных или максимально переносимых дозах [5]. Исследование остановлено досрочно в связи с достижением критерия эффективности – по сравнению с плацебо иНГЛТ-2 канаглифлозин в дозе 100 мг показал снижение на 30% риска первичного комбинированного исхода (развития терминальной стадии болезни почек, удвоения креатинина в сыворотке крови или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин).

Следующим амбициозным шагом в изучении нефропротективных свойств глифлозинов стало исследование DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), поставившее целью изучить эффекты иНГЛТ-2 дапаглифлозина в популяции пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) смешанной этиологии (т.е. включающей и лиц без СД). Ниже кратко представлены дизайн исследования и его основные результаты (они подробно доложены ранее) [6, 7].

DAPA-CKD являлось двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором изучалось применение дапаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с ХБП с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и показателем соотношения А/Кр в моче 200–5000 мг/г по сравнению с плацебо.

Из 4304 участников 2906 (67,5%) имели СД 2. Средний возраст пациентов составил 61,8 года, 66,9% участников были мужского пола, средний показатель рСКФ – 43,1 мл/мин/73 м², средний показатель соотношения А/Кр в моче – 949 мг/г. Этиологически ХБП у 58,3% участников расценивалась в рамках диабетической нефропатии, 16% – ишемической/гипертензивной нефропатии, 16,0% – гломерулонефрита, 9,6% – других причин (либо этиология неизвестна). Абсолютное большинство пациентов принимали стабильную дозу традиционных нефропротективных препаратов (БРА – 66,7%, иАПФ – 31,5%). Исследование прекращено досрочно, через 2,4 года, в связи с однозначным достижением эффективности.

События первичной конечной точки [снижение рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное повторным измерением в течение 28 дней по уровню креатинина сыворотки, развитие терминальной стадии болезни почек (стойкое снижение рСКФ<15 мл/мин/1,73 м², необходимость в проведении диализа (оба подтверждены в течение 28 дней и более)) или трансплантация почки, почечная или сердечно-сосудистая смерть – ССС] произошли у 9,2% пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 14,5% в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,61; 95% доверительный интервал – ДИ 0,51–0,72; $p<0,001$).

Кроме того, применение дапаглифлозина сопровождалось преимуществами и по всем вторичным конечным точкам:

- снижение на 44% ОР комбинированной ренальной конечной точки (стойкое снижение рСКФ>50%, развитие терминальной стадии болезни почек или смерть от почечных причин; ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,68; $p<0,001$);
- снижение на 29% комбинированной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92; $p=0,009$);

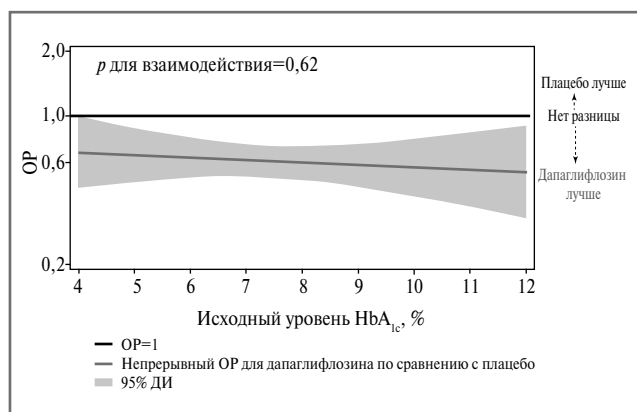


Рис. 1. Влияние дапаглифлозина на первичную комбинированную конечную точку при различных уровнях HbA_{1c} в сравнении с плацебо [8].

Fig. 1. The treatment effect of dapagliflozin compared with placebo as a function of baseline HbA_{1c} (continuous) for the primary outcome [8].

- снижение на 31% риска смерти от всех причин (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; $p=0,004$).

При этом эффекты дапаглифлозина не различались у лиц с СД 2 и без него, что, с одной стороны, является основанием для внедрения глифлозина в схемы лечения пациентов с ХБП как таковой даже в отсутствие СД 2, в дополнение к традиционным средствам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а с другой – обосновывает интерес к различным субанализам первичных результатов.

Субанализы исследования DAPA-CKD Эффективность и безопасность дапаглифлозина в зависимости от исходного гликемического статуса

Классификация пациентов по исходному гликемическому статусу проводилась по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}):

- нормогликемия – HbA_{1c} <5,7%;
- предиабет – HbA_{1c} 5,7–6,4 %;
- СД 2 по данным анамнеза – при HbA_{1c} не менее 6,5% [1].

Из 4304 зарегистрированных участников исходно у 738 была нормогликемия, у 660 – предиабет и у 2906 – СД 2. Разница в уровнях HbA_{1c} между группами дапаглифлозина и плацебо за период наблюдения составила -0,1% (95% ДИ -0,1–0,0; $p=0,0018$). Аналогичные показатели межгрупповой разницы HbA_{1c} за период наблюдения у участников с нормогликемией и предиабетом составили 0,0% (95% ДИ -0,2–0,2; $p=0,8597$) и -0,0% (95% ДИ -0,2–0,2; $p=0,8764$) соответственно, у участников с СД 2 – -0,1% (95% ДИ -0,2–0,0; $p=0,0378$).

Относительное снижение в группе дапаглифлозина риска основного комбинированного исхода (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72) было одинаковым в подгруппах независимо от исходного гликемического статуса (p взаимодействия 0,19). В непрерывном анализе преимущество дапаглифлозина в отношении основного комбинированного исхода было очевидным в диапазоне обсуждаемых уровней HbA_{1c} (p взаимодействия 0,62); **рис. 1.**

Эффект дапаглифлозина на вторичную комбинированную ренальную конечную точку был независим от гликемического статуса (p взаимодействия 0,42), так же как и на

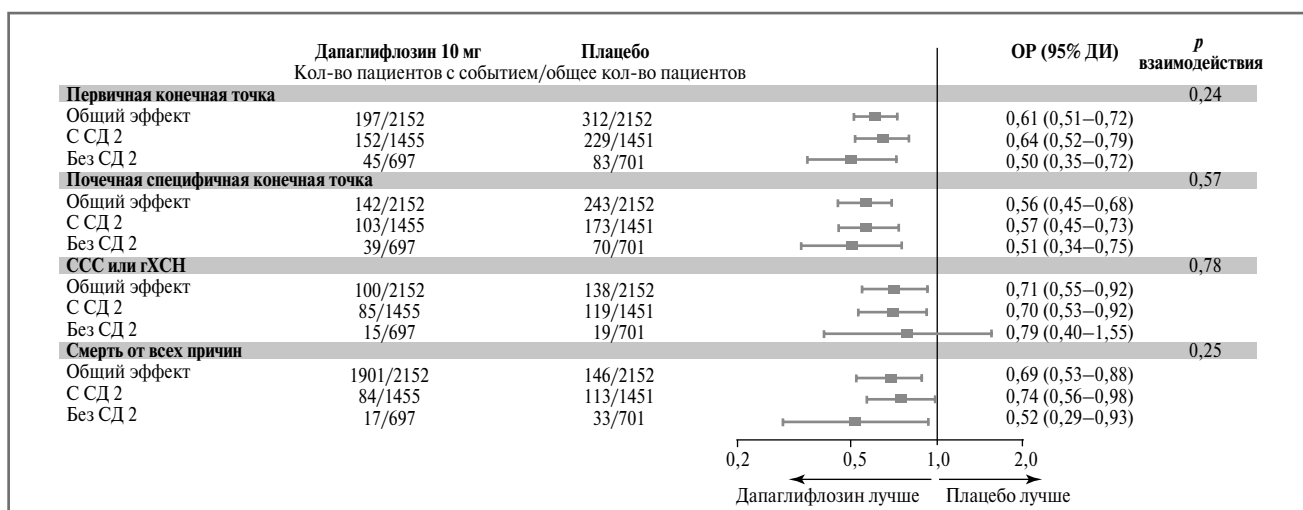


Рис. 2. Первичные и вторичные точки в зависимости от наличия СД 2 [15].

Примечание: гХСН – госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности.

Fig. 2. The primary and secondary outcomes in participants with and without diabetes [15].

предварительно заданную исследовательскую точку [продолжительный диализ, трансплантация почки или смерть от почечных причин (*p* взаимодействия 0,88)]. Снижение риска вторичной комбинированной конечной точки «госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть» на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92) было постоянным во всех гликемических подгруппах (*p* взаимодействия 0,43). Снижение ОР смертности от всех причин на 31% также было постоянным (*p* взаимодействия 0,25).

Доли участников, у которых возникли серьезные нежелательные явления, были сходными между дапаглифлозином и плацебо в каждой подгруппе гликемии (*p* взаимодействия 0,18). В группе дапаглифлозина не было случаев диабетического кетоацидоза, тогда как в группе плацебо произошло 2 случая у участников, исходно имевших СД 2. Ни у одного из участников, получавших дапаглифлозин, с нормогликемией или предиабетом на исходном уровне не было выраженной гипогликемии во время исследования. Не было различий между группами лечения или подгруппами гликемии по количеству переломов, ампутаций или событий, связанных с почками, а также эпизодов гиповолемии.

Полученные результаты подтверждают ранее проанализированные данные исследования CREDENCE о пользе для ренальных исходов ингибирования НГЛТ-2 каналиффлозином у пациентов с установленной диабетической болезнью почек независимо от эффектов снижения уровня глюкозы [9]. Субанализ DAPA-CKD распространяет эти результаты на пациентов с исходными предиабетом и нормогликемией. Полученные данные согласуются и с результатами исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, где дапаглифлозин и эмпаглифлозин соответственно снижали риск ухудшения СН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса независимо от статуса СД [10, 11]. Анализ исследования кардиоваскулярной безопасности канаглифлозина (CANVAS) определил в качестве важных медиаторов почечных исходов альбуминурию, гемоглобин и гематокрит с возможным снижением перегрузки объемом, но не гликемию [12]. Признанный эффект иНГЛТ-2 на гемоглобин и гематокрит может отражать улучшение почечной гипоксии и восстановление баланса индуцируемых гипоксией факторов 1 α /2 α , стимулируя эритропоэз и уменьшая воспаление [13]. Глюкозонезависимые эффекты могут включать осмотические

диуретические и натрийуретические эффекты, наблюдаемые у лиц с СД 2 и ХБП [14].

Таким образом, этот предварительно заданный субанализ исследования DAPA-CKD демонстрирует положительные эффекты дапаглифлозина в отношении почечной недостаточности, СН и влияния на смертность независимо от гликемического статуса и исходного уровня HbA_{1c} без серьезных эпизодов гипогликемии или кетоацидоза, что дает уверенность в безопасном использовании препарата у пациентов, соответствующих критериям включения.

Эффекты дапаглифлозина на почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с диабетической и недиабетической болезнью почек

Целью субанализа D. Wheeler и соавт. являлось исследовать влияние дапаглифлозина на почечные и кардиоваскулярные исходы, а также смертность с учетом наличия и отсутствия СД 2 и причины почечной патологии у участников исследования DAPA-CKD [15]. Участники без СД 2 были моложе, имели меньший показатель индекса массы тела (ИМТ), более низкие показатели рСКФ и альбуминурии, меньшую частоту встречаемости сердечно-сосудистой патологии по сравнению с лицами с СД 2. Пропорции пациентов с ХБП С4 были одинаковы в обеих группах (13,8 и 16% соответственно). Исходные характеристики пациентов, получавших дапаглифлозин и плацебо, были хорошо сбалансированы в обеих группах. Пациенты с гломеруло-нефритом были моложе, имели меньший ИМТ и более низкое артериальное давление, меньшую частоту СН по сравнению с остальными.

События первичной комбинированной конечной точки фиксировались реже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо, вне зависимости от наличия СД 2 (*p* взаимодействия 0,24); рис. 2. Эффекты дапаглифлозина на вторичную почечно-специфическую комбинированную точку были одинаковыми в обеих группах. Частота госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти была выше у пациентов с СД 2, но тест взаимодействия не подтвердил модифицирующую роль диабетического статуса на этот показатель, так же как и на смерть по любой причине (см. рис. 2).

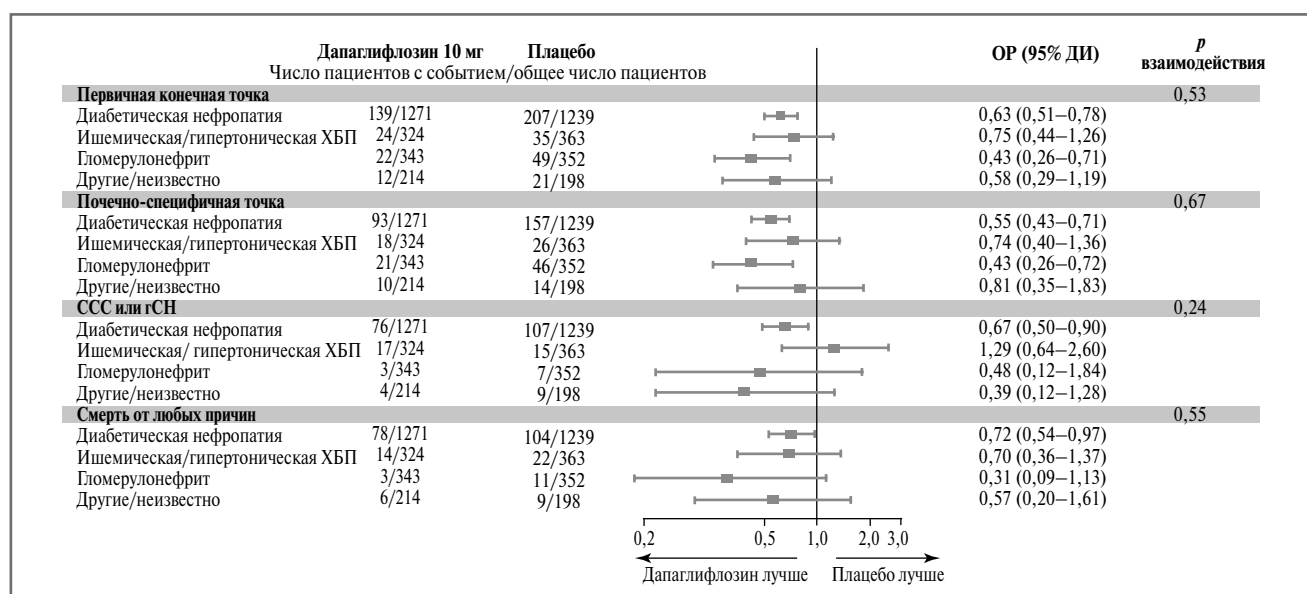


Рис. 3. Первичные и вторичные конечные точки в зависимости от основной причины заболевания почек [15].

Примечание. Здесь и далее на рис. 4, 5: гСН – госпитализация по поводу СН.

Fig. 3. The primary and secondary outcomes by kidney disease diagnosis at baseline [15].

Эффекты дапаглифлозина по сравнению с плацебо на первичную конечную точку, вторичные точки, включая общую смертность, были сопоставимы в группах с различной причиной болезни почек. Следует отметить наибольшее снижение риска для первичной и почечно-специфической конечных точек у пациентов с гломерулонефритом, но тест взаимодействия подтвердил отсутствие гетерогенности (рис. 3).

Доли пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо, имевших серьезные нежелательные явления, не различались по статусу СД и различных причин развития ХБП. Частота мочевых и урогенитальных инфекций была небольшой, больше у лиц с СД 2 и получавших дапаглифлозин.

Результаты этого субанализа показали возможности дапаглифлозина снижать риск почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетической и недиабетической болезнью почек, несмотря на базовую нефропротективную терапию иАПФ или БРА. Физиологические эффекты дапаглифлозина (снижение внутриклубочковой гипертензии, массы тела, альбуминурии, повышение уровня гематокрита, натрийуреза) обеспечили длительную сохранность почечной функции у участников исследования DAPA-CKD в диабетических и недиабетических условиях. Кроме того, по данным других исследований, наряду с гемодинамическими и метаболическими эффектами дополнительные пути защиты почек иНГЛТ-2 включают контроль воспаления и фиброза (возможно, за счет ингибирования РААС), снижение оксидативного стресса и ишемии в почках, активацию медиаторов глюконеогенеза, кетогенеза, промоторов аутофагии [16–18].

Эффекты дапаглифлозина у пациентов с почечной патологией в зависимости от наличия СН в анамнезе

Один из субанализов исследования DAPA-CKD был призван определить влияние дапаглифлозина на почечные и сердечно-сосудистые исходы, а также смертность в зависимости от исходного наличия СН [19]. При включении пациентов в исследование сообщалось о наличии СН в анамнезе без уточнения специфических диагностических

критериев и оценки фракции выброса левого желудочка, но с данными о фармакологической терапии и использовании сердечной ресинхронизирующей терапии или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. У 468 (10,9%) из 4304 рандомизированных пациентов при включении в исследование сообщалось о наличии СН. Эти пациенты в сравнении с лицами без СН были старше, чаще относились к европеоидам, имели более высокий ИМТ, чаще в анамнезе СД 2, перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий, мерцательная аритмия/трепетание предсердий, артериальная гипертензия. Средняя рСКФ и медиана альбуминурии были сопоставимыми. Диуретики, β-блокаторы, гидралазин и дигоксин у пациентов с СН использовались чаще по сравнению с пациентами без СН. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов применялись у 17,3% пациентов с СН по сравнению с 3,9% пациентов без СН. В целом использование аппаратной терапии было очень низким.

При сравнении всех участников исследования, независимо от рандомизированного назначения лечения, частота событий первичной конечной точки была 8,7 (95% ДИ 6,9–10,8) при СН в анамнезе по сравнению с показателем 5,7 (95% ДИ 5,1–6,2) в отсутствие СН (ОР 1,48; 95% ДИ 1,17–1,88; *p*=0,0019) на 100 пациенто-лет. Более высокая частота первичной конечной точки у пациентов с СН в значительной степени была обусловлена более высокой частотой смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (СС3) у этих участников: 4,3 (95% ДИ 3,1–5,7) по сравнению с 1,2 (95% ДИ 1,0–5,7) без СН (ОР 3,31; 95% ДИ 2,32–4,73; *p*<0,0001) на 100 пациенто-лет.

Частота событий вторичной ренальной комбинированной конечной точки была одинаковой в этих 2 группах пациентов: 4,2 (95% ДИ 3,0–5,8) у пациентов с СН в анамнезе по сравнению с показателем 4,6 (95% ДИ 4,1–5,1) в отсутствие СН (ОР 0,90; 95% ДИ 0,65–1,25; *p*=0,53) на 100 пациенто-лет.

Частота вторичной комбинированной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» была более чем в 4 раза выше у пациентов с СН в анамнезе по сравнению с пациентами без СН: 8,5 (95% ДИ 6,8–10,5) у пациентов с исходным наличием СН по сравнению с 1,9 (95% ДИ 1,6–2,2) у

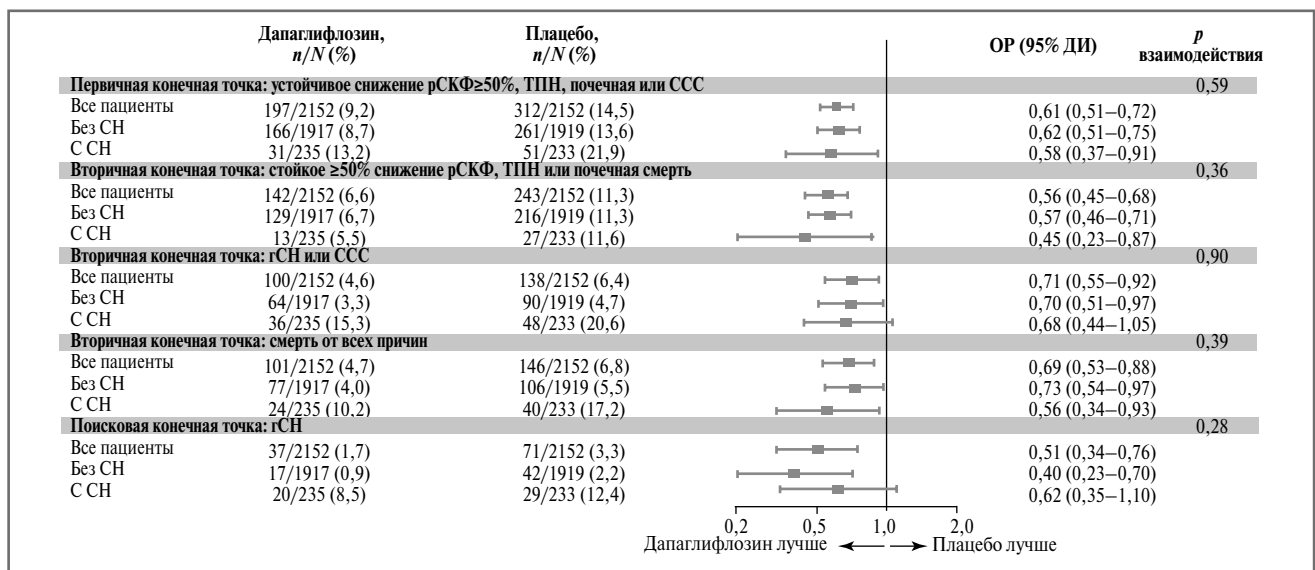


Рис. 4. Первичная, вторичные и поисковые конечные точки в зависимости от исходного статуса СН в анамнезе [19].

Примечание. Здесь и далее на рис. 5: ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; n/N – число пациентов от общего числа пациентов.

Fig. 4. The primary, secondary and pre-specified exploratory endpoints outcomes according to baseline heart failure status [19].

пациентов без СН на 100 пациенто-лет (ОР 4,31; 95% ДИ 3,30–5,63; $p < 0,0001$).

Смерть от любой причины также чаще встречалась у пациентов с СН в анамнезе по сравнению с пациентами без СН: 6,2 (95% ДИ 4,8–7,9) у лиц с СН по сравнению с 2,2 (95% ДИ 1,9–2,6) у лиц без СН на 100 пациенто-лет (ОР 2,70; 95% ДИ 2,03–3,60; $p < 0,0001$).

При оценке влияния дапаглифлозина на первичную комбинированную точку было определено снижение риска ее развития у пациентов в группе препарата в сравнении с группой плацебо независимо от наличия СН в анамнезе (p взаимодействия 0,59); рис. 4. Частота событий для всех компонентов первичной конечной точки была в пользу дапаглифлозина, так же как вторичных и поисковых конечных точек, и не зависела от того, была ли у пациентов СН.

В группе плацебо общая скорость снижения рСКФ составила $-2,74 \pm 0,35$ мл/мин/1,73 м² в год среди пациентов с СН в анамнезе по сравнению с $-3,96 \pm 0,12$ мл/мин/1,73 м² в год у лиц без СН. Темп снижения общей рСКФ ослаблялся под действием дапаглифлозина одинаково у пациентов с СН и без нее (p взаимодействия 0,85).

Частота всех заранее определенных нежелательных явлений, представляющих интерес, в целом была низкой и одинаковой в подгруппах с СН и без нее, а также у пациентов, получавших дапаглифлозин и плацебо. Серьезные нежелательные явления, связанные с острым повреждением почек, были сопоставимы у пациентов, получавших дапаглифлозин и плацебо, независимо от СН в анамнезе (p взаимодействия 0,87).

Таким образом, дапаглифлозин снижал риск почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, а также увеличивал выживаемость у пациентов с ХБП с СД 2 или без него независимо от наличия СН в анамнезе. Дапаглифлозин по результатам исследования был эффективен как для вторичной, так и для первичной профилактики СН. При анализе рецидивирующих явлений дапаглифлозин снижал общее количество госпитализаций (т.е. первых и повторных) по поводу СН на 60% (95% ДИ 4–83%).

Дифференциальный риск среди пациентов с СН и без нее в исследовании DAPA-CKD был гораздо выше по сравнению с исследованием CREDENCE. У пациентов с СН в исследовании DAPA-CKD частота госпитализаций по поводу СН была примерно в 6 раз выше (и в 4 раза выше частота госпитализаций по поводу СН или смертности от ССЗ по сравнению с пациентами без СН), тогда как разница в риске у пациентов исследования CREDENCE примерно в 2 раза выше для каждого из этих исходов. Разница вызвана гораздо более низкой частотой событий среди пациентов без СН в DAPA-CKD по сравнению с пациентами без СН в CREDENCE (в то время как частота событий была одинаковой в каждом исследовании среди пациентов с СН в анамнезе). Наиболее вероятное объяснение этой разницы связано с составом участников: в CREDENCE – все участники с СД 2, в то время как только 66% пациентов без СН в DAPA-CKD имели диабет, который существенно увеличивает риск исходов. Это же соображение применимо к разнице в смертности от всех причин между двумя испытаниями (значимое снижение в DAPA-CKD, чего не наблюдалось в CREDENCE). Представляет интерес факт одинаковой частоты почечной конечной точки у участников независимо от наличия СН в анамнезе в противовес предположению о том, что СН ускоряет ухудшение функции почек. Более того, скорость снижения рСКФ с течением времени не становилась выше у пациентов с СН по сравнению с пациентами без СН. Несомненно, необходимо более длительное наблюдение для надежной оценки влияния СН на будущий риск развития терминальной стадии заболевания почек.

Эффект дапаглифлозина на клинические исходы у пациентов с ХБП с/без ССЗ

Крупные рандомизированные исследования показали, что иНГЛТ-2 значительно снижают риск госпитализации по поводу СН пациентов с СД 2 при достаточно скромном влиянии на атеротромботические события, такие как инфаркт миокарда и инсульт, преимущественно у лиц с известными ССЗ. Следует отметить, что снижение риска

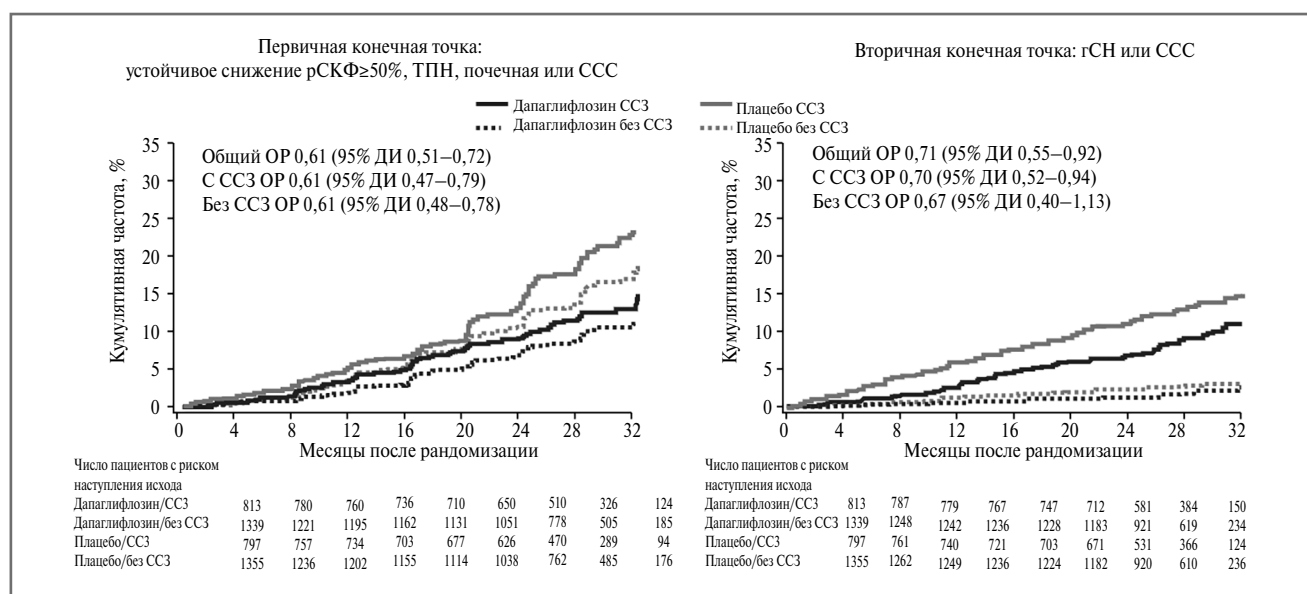


Рис. 5. Первичная и вторичная конечные точки в зависимости от наличия ССЗ в анамнезе [20].

Fig. 5. The primary and secondary endpoints outcomes according to baseline cardiovascular disease status [20].

госпитализации по поводу СН не зависело от наличия ССЗ [1–3]. Исследование CREDENCE расширило эти выводы для пациентов с СД 2 и ХБП, имеющих исключительно высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Пациенты с ХБП недиабетической этиологии также подвергаются повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, даже если они не имели ранее существовавших ССЗ. Данный субанализ оценивал эффект дапаглифлозина на ренальные и сердечно-сосудистые исходы именно у пациентов с/без СД 2 с учетом наличия предшествующих ССЗ [20].

При включении в исследование 1620 (37,4%) из 4304 рандомизированных пациентов имели ССЗ (группа вторичной профилактики) и 2694 (62,6%) не имели такой патологии (группа первичной профилактики). Пациенты с ССЗ в сравнении с лицами без такой патологии были старше, чаще женского пола, курили, имели более высокое систолическое артериальное давление, ИМТ, СД 2. Средние уровни рСКФ и медианы альбуминурии были сопоставимы в обеих группах. Использование сердечно-сосудистой терапии было выше в группе вторичной профилактики в сравнении с группой первичной профилактики.

При сравнении всех участников исследования, независимо от рандомизированного назначения лечения, частота событий первичной конечной точки – 7,0 (95% ДИ 6,2–8,0) у пациентов с ССЗ в анамнезе по сравнению с показателем 5,4 (95% ДИ 4,8–6,0) при отсутствии ССЗ в анамнезе на 100 пациенто-лет (ОР 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48; $p=0,02$).

Более высокая частота событий первичной конечной точки у пациентов с ССЗ в значительной степени была обусловлена более высокой частотой ССС у этих участников: 2,9 (95% ДИ 2,3–3,5) по сравнению с 0,8 (95% ДИ 0,6–1,0) у лиц без ССЗ на 100 пациенто-лет.

Частота вторичной ренальной комбинированной точки была одинаковой в этих 2 группах пациентов: 4,3 (95% ДИ 3,6–5,0) у пациентов с ССЗ по сравнению с показателем 4,7 (95% ДИ 4,2–5,4) у пациентов без ССЗ в анамнезе на 100 человеко-лет (ОР 0,87; 95% ДИ 0,70–1,07; $p=0,18$).

Частота вторичной комбинированной конечной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» была выше у па-

циентов с ССЗ в анамнезе по сравнению с пациентами, не имевшими указаний на их наличие: 5,2 (95% ДИ 4,4–6,0) по сравнению с 1,6 (95% ДИ 1,3–2,0) на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 3,10; 95% ДИ 2,41–4,00; $p<0,001$).

Смерть от любой причины также наступала чаще у пациентов с ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ в анамнезе: 4,6 (95% ДИ 3,9–5,3) по сравнению с 1,5 (95% ДИ 1,2–1,8) на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 2,90; 95% ДИ 2,22–3,78; $p<0,001$).

Терапия дапаглифлозином значимо снижала риск первичной комбинированной конечной точки у пациентов обеих групп (p взаимодействия 0,90), так же как и вторичной комбинированной конечной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» (p взаимодействия 0,88); рис. 5.

Дапаглифлозин значимо не снизил риск заранее определенной комбинированной точки, включавшей ССС, инфаркт миокарда, инсульт в обеих группах, и ее расширенного варианта с учетом госпитализации по поводу СН.

Среди лиц с ССЗ события поисковой кардиоренальной комбинированной точки (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу СН, терминальная стадия болезни почек) были зафиксированы у 156 (19,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 199 (25,0%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,89); соответствующие показатели у участников без ССЗ были 118 (8,8%) и 177 (13,1%) соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,85; p взаимодействия 0,77).

Частота заранее определенных нежелательных явлений была низкой в общей популяции и не различалась в условных группах первичной и вторичной профилактики, за исключением ампутаций, которые чаще происходили у участников с ССЗ в анамнезе, независимо от приема дапаглифлозина или плацебо.

Следует отметить, что сердечно-сосудистый риск у участников исследования различался в зависимости от наличия предсуществовавших ССЗ, в то время как почечные риски были свободны от этого влияния. Совокупный показатель ССС или госпитализации по поводу СН был в 5 раз выше у лиц группы вторичной профилактики, чем у лиц группы первичной профилактики. Близкая ситуация

сложилась и с заранее определенной точкой, включавшей ССС, инфаркт миокарда, инсульт. Эти результаты исследования DAPA-CKD несколько отличаются от результатов исследования CREDENCE, где эта разница была только двукратной, вероятно, в силу различий в дизайне испытаний, участниках (60% лиц первичной профилактики в 1-м и 100% – во 2-м имели СД 2), определениях ССЗ (отсутствие СН в списке ССЗ CREDENCE). Разница в числе пациентов с исходными ССЗ в исследовании CREDENCE (50,5%) и исследовании DAPA-CKD (37,4%), вероятно, определила разницу исходов комбинированной точки ССС, инфаркта миокарда и инсульта. Еще одно различие двух исследований – разница в снижении риска смерти по любой причине (значимое в DAPA-CKD, но не в CREDENCE).

Важно отметить способность дапаглифлозина снижать риск ренальных исходов и сердечно-сосудистой смерти в комбинации с госпитализацией по поводу СН независимо от исходного статуса ССЗ, но не риск заранее определенной комбинированной точки, включавшей ССС, инфаркт миокарда, инсульт в обеих группах. Этот вывод важен в двух отношениях. Во-первых, демонстрирует доказательства пользы влияния ИАПТ-2 на СН вне связи с фоновым атеросклеротическим заболеванием и не опосредуется профилактикой атеросклеротических событий. Во-вторых, определяет возможность препарата предотвращать инвалидизирующие и смертельные исходы у лиц с ХБП вне связи с диабетом и предсуществующими ССЗ в течение относительно непродолжительного периода наблюдения.

Необходимо подчеркнуть, что дапаглифлозин привел к снижению на 30% ОР исследовательской кардиоренальной точки, наиболее полно отражающей бремя заболевания пациентов с ХБП и полный спектр возможных событий в этой популяции. Этот эффект был последовательным и выраженным в обеих группах (первичной и вторичной профилактики) и не зависел от ССЗ.

Эффекты дапаглифлозина на сердечно-сосудистые и ренальные исходы в зависимости от исходной категории риска сердечно-сосудистых и почечных событий по классификации KDIGO

Основываясь на том, что у лиц с более выраженными стадиями ХБП выше риск развития терминальной стадии болезни почек, сердечно-сосудистых событий и смертности, S. Waijer и соавт. выполнили post-hoc-анализ результатов исследования DAPA-CKD с целью оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина в зависимости от исходной категории риска по широко используемой классификации KDIGO [21]. Более высокий уровень альбуминурии и более низкий показатель рСКФ являются предикторами почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий и включены в классификационную систему KDIGO по оценке комбинированного сердечно-сосудистого и почечного риска [22].

Цель данного субанализа исследования DAPA-CKD – выделить субпопуляции пациентов с ХБП, у которых, возможно, эффект дапаглифлозина будет более выраженным или, напротив, применение препарата не будет эффективным.

Для этого исследователи разделили пациентов на подгруппы, взяв за основу категории комбинированного риска сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХБП в зависимости от категории рСКФ и альбуминурии KDIGO, проведя, однако, их определенную модификацию [21, 22]. Необходимость модификации была обусловлена тем,

что исходно абсолютное большинство участников исследования DAPA-CKD относились к категории очень высокого риска по KDIGO, в связи с этим создание дополнительной категории «умеренно-высокого риска» позволило сформировать когорты с относительно сопоставимыми размерами для дальнейшей стратификации.

Категории риска KDIGO в модификации S. Waijer и соавт. (используются далее в этом разделе) и число участников исследования DAPA-CKD, относящихся к каждой из них:

- умеренно высокий риск: 619 пациентов (14,4% участников):
 - рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче <30 мг/г (1 пациент) или
 - рСКФ 45–89 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче 30–300 мг/г (213 пациентов) или
 - рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче >300 мг/г (405 пациентов);
- высокий риск: 1349 пациентов (31,3% участников):
 - рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче 30–300 мг/г (185 пациентов) или
 - рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче >300 мг/г (1164 пациента);
- очень высокий риск: 1758 пациентов (54,3% участников):
 - рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче 30–300 мг/г (46 пациентов) или
 - рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче >300 мг/г (1712 пациентов).

Частота событий первичной конечной точки была выше у лиц с более низкими исходными показателями рСКФ и более выраженной альбуминурией. Так, в группе плацебо частота событий первичной конечной точки у участников с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² составила 14,9 (95% ДИ 12,1–18,4) на 100 пациенто-лет наблюдения по сравнению с 5,1% (95% ДИ 4,2–6,2) у пациентов с рСКФ ≥45 мл/мин/1,73 м².

Показано, что применение дапаглифлозина сопровождалось снижением риска первичной комбинированной конечной точки (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72) и вторичных конечных точек согласованно и независимо от принадлежности к модифицированным категориям риска KDIGO.

Также эффективность дапаглифлозина в отношении снижения риска событий первичной комбинированной конечной точки и всех вторичных конечных точек не зависела от наличия или отсутствия СД 2 во всех рассматриваемых категориях риска.

На фоне терапии дапаглифлозином происходило незначительное снижение рСКФ в начале терапии (2 нед), после чего, напротив, применение дапаглифлозина сопровождалось замедлением темпов снижения рСКФ во всех модифицированных категориях риска KDIGO (в среднем на 1,8, 2,1 и 2,7 мл/мин/1,73 м² в год у пациентов категорий умеренно-высокого, высокого и очень высокого риска соответственно).

Терапия дапаглифлозином приводила к снижению ОР событий как первичной, так и всех вторичных конечных точек независимо от принадлежности к подгруппам рСКФ или выраженности альбуминурии (все *p* взаимодействия >0,10). Однако абсолютные преимущества в отношении первичной конечной точки и вторичной почечной конечной точки были более выражены у пациентов с более выраженной альбуминурией.

Важно, что при этом частота прекращения приема дапаглифлозина и плацебо в связи с нежелательными явлениями, в том числе серьезными, не различалась во всех подгруппах рСКФ, альбуминурии и категорий риска KDIGO (все *p* взаимодействия >0,20).

Эффекты дапаглифлозина у пациентов с ХБП С4

Прогрессирование терапии ХБП С4 и ниже по определению ставит врача перед необходимостью принятия сложного клинического решения в абсолютном большинстве ситуаций. Это связано не только с коморбидностью пациентов, но и с существенными ограничениями в использовании лекарственных препаратов. Более того, даже прием нефропротективных препаратов часто ограничивается (например, средств, влияющих на РААС, в связи с гиперкалиемией и снижением рСКФ). Применение глифлозинов в этой популяции у пациентов с СД 2 длительное время было ограничено, прежде всего в связи с тем, что по мере снижения рСКФ сахароснижающая эффективность препаратов значительно уменьшается, а кроме того, недостаточными данными по безопасности применения.

G. Chertow и соавт. провели заранее predetermined анализ эффективности и безопасности применения дапаглифлозина 10 мг у лиц с ХБП С4 с альбуминурией по данному исследованию DAPA-CKD (к этой стадии относились 624 – 14% – из 4304 участников) [23]. Из них 293 пациента с ХБП С4 рандомизированы в группу дапаглифлозина и 331 – в группу плацебо. По сравнению с участниками с ХБП С2/3 пациенты с ХБП С4 с меньшей вероятностью имели СД 2 и получали ингибиторы РААС, напротив, с большей вероятностью получали диуретики и имели более высокий показатель соотношения А/Кр в моче. Среди участников с ХБП С4 события первичной конечной точки произошли у 59 (20%) из 293 пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 87 (26%) из 331 в группе плацебо (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53–1,02). Различия в событиях ключевых вторичных точек в группах применения дапаглифлозина по сравнению с плацебо были следующими: для почечной конечной точки – 49 и 73 (ОР 0,71; 95% ДИ 0,49–1,02); госпитализации по поводу СН или ССС – 18 и 24 (ОР 0,83; 95% ДИ 0,45–1,53); смерти от всех причин – 19 и 31 (ОР 0,68; 95% ДИ 0,39–1,21). При сравнении эффектов лечения у больных с ХБП С4 и С2/3 значимых различий не выявлено (*p* взаимодействия 0,22, 0,13, 0,63 и 0,95 соответственно) для первичной комбинированной конечной точки и 3 вышеупомянутых ключевых вторичных конечных точек.

Заранее запланированный анализ показал, что влияние дапаглифлозина на первичную точку или вторичную почечную конечную точку у лиц с ХБП С4 не зависело от наличия СД 2 или выраженности альбуминурии (соотношение А/Кр в моче >1000 мг/г или ≤1000 мг/г).

Одним из самых важных вопросов для клиницистов является влияние глифлозинов на рСКФ у пациентов с ХБП С4 (рис. 6).

Средний темп снижения рСКФ у участников с исходной ХБП С4 в группе плацебо составил 3,38 мл/мин/1,73 м² в год по сравнению с 2,15 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии дапаглифлозином, что соответствует межгрупповой разнице 1,23 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,36–2,09; *p*=0,005).

При оценке динамики изменения рСКФ в начале лечения (в целом характерного для глифлозинов с учетом механизма действия) в исследовании DAPA-CKD показано, что за первые 2 нед терапии снижение рСКФ было более выраженным у пациентов, принимавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо: в среднем -2,10 и -0,68 мл/мин/1,73 м² за 2 нед (*p*=0,005). Напротив, при длительном (от 2 нед и далее) применении дапаглифлозина в сравнении с плацебо снижение рСКФ составило в среднем -1,33 и -3,16 мл/мин/1,73 м² в год, что соответствует разнице между группами 1,82 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,96–2,68; *p*<0,0001).

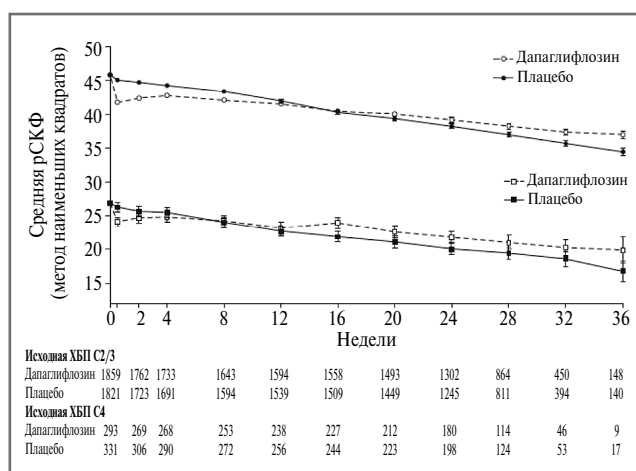


Рис. 6. Динамика показателя рСКФ в исследовании DAPA-CKD у участников с исходными стадиями ХБП С4 и С2/3 [23].

Fig. 6. Change in eGFR in the DAPA-CKD study in participants with baseline stage 4 or stage 2/3 of chronic kidney disease [23].

При этом снижение рСКФ за первые 2 нед лечения у лиц с ХБП С4, получавших дапаглифлозин, было менее ярко выражено по сравнению с пациентами с ХБП С2/3 (1,42 по сравнению с 2,56 мл/мин/1,73 м² за 2 нед).

Выраженность положительного эффекта дапаглифлозина в отношении замедления снижения рСКФ у пациентов с ХБП С4 и с ХБП С2/3 была сходной – 1,23 по сравнению с 0,89 мл/мин/1,73 м² в год (*p* взаимодействия 0,48).

Серьезные нежелательные явления у лиц с ХБП С4 ожидаемо происходили более часто, но среди них серьезные нежелательные явления у принимавших дапаглифлозин происходили численно реже, чем в группе плацебо. Нежелательные явления, связанные с почками, у лиц с исходной ХБП С4 также наблюдались чаще, однако на фоне приема дапаглифлозина не наблюдалось значимого увеличения по сравнению с плацебо ни доли участников с событиями (15 и 13%), ни ОР развития этих событий (ОР 1,12, 95% ДИ 0,71–1,77).

Заключение

Таким образом, результаты субанализов исследования DAPA-CKD, ранее продемонстрировавшего снижение на 39% ОР первичной комбинированной конечной точки (снижение рСКФ≥50%, наступление терминальной стадии болезни почек, почечной или ССС) и ряда комбинированных вторичных точек (сочетание снижения рСКФ≥50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти, ССС или госпитализации по поводу СН, а также смерти от любой причины), позволяют в значительной мере ответить на вопросы клиницистов об эффективном и безопасном использовании препарата, исходно позиционированного как сахароснижающий, в широкой популяции пациентов с ХБП различной этиологии, в том числе у пациентов, не имеющих никаких нарушений углеводного обмена.

Раскрытие интересов. М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева, М.В. Шестакова осуществляли чтение лекций и участвовали в экспертных советах компаний «Мерк», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Астеллас Фарма».

Disclosure of interest. Minara S. Shamkhalova, Olga Yu. Sukhareva and Marina V. Shestakova have given lectures

and participated in expert councils of companies "Merk", "AstraZeneca", "Beringer Ingelheim", "Astellas Farma".

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

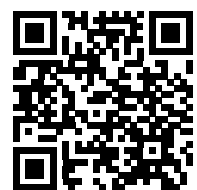
А/Кр – соотношение альбумин/креатинин в моче
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ОР – относительный риск
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая смерть
ХБП – хроническая болезнь почек
DAPA-CKD – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35. DOI:10.1056/NEJMoa2004967
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
- Батюшин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD. *Терапевтический архив.* 2021;93(6):713-23 [Batyushin MM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(6):713-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.6.200891
- Persson F, Rossing P, Vart P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin by baseline glycemic status: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Diabetes Care.* 2021;44(8):1894-7. DOI:10.2337/dc21-0300
- Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA_{1c}, including those with HbA_{1c}<7%. *Circulation.* 2020;141(5):407-10. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status. *Circulation.* 2021;143(4):337-349. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
- Li J, Neal B, Perkovic V, et al. Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2020;98(3):769-77. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.051
- Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):280-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.04.016
- Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, et al. Effects of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med.* 2019;8(6):779-91. DOI:10.3390/jcm8060779
- Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
- Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(8):1988-93. DOI:10.1111/dom.13301
- Woods TC, Satou R, Miyata K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2019;49(4):331-42. DOI:10.1159/000499597
- Marton A, Kaneko T, Kovalik J-P, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):65-77. DOI:10.1038/s41581-020-00350-x
- McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of dapagliflozin in patients with kidney disease, with and without heart failure. *JACC Hear Fail.* 2021;9(11):807-20. DOI:10.1016/j.jchf.2021.06.017
- McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation.* 2021;143(5):438-48. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
- Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia.* 2022;65(7):1085-97. DOI:10.1007/s00125-022-05694-6
- de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(4):S1-S115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019
- Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(9):2352-61. DOI:10.1681/ASN.2021020167

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2022



OMNIDOCTOR.RU