

Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD

М.М. Батюшин✉

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Представить основные результаты рандомизированного двойного слепого параллельного группового плацебо-контролируемого исследования DAPA-CKD.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и возможностью применения дапаглифлозина в дозировке 10 мг 1 раз в день в сравнении с плацебо. В исследовании приняли участие 386 центров из 21 страны мира. Всего в исследование включены 4304 пациента, средний возраст составил 61,8 года, преобладали мужчины, 2906 (67,5%) человек имели исходный диагноз «сахарный диабет 2-го типа». Включались пациенты с диабетической и недиабетической ХБП, расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и отношением альбумин/креатинин мочи от 200 до 5000 мг/г.

Результаты. Продемонстрировано, что первичная композитная конечная точка (время до снижения рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже отмечалась встречаемость такой вторичной конечной точки, как сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Реже в группе дапаглифлозина наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины.

Заключение. Таким образом, дапаглифлозин продемонстрировал способность в сравнении с плацебо снижать первичную композитную точку и ряд вторичных композитных точек у больных с ХБП как диабетического, так и недиабетического генеза.

Ключевые слова: дапаглифлозин, исследование DAPA-CKD, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Батюшин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 713–723. DOI: 10.26442/00403660.2021.6.200891

ORIGINAL ARTICLE

The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study

Mikhail M. Batyushin✉

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. The article presents the main results of a randomized, double-blind, parallel, placebo – controlled trial of DAPA-CKD.

Materials and methods. The study included patients with chronic kidney disease (CKD) and the possibility of using dapagliflozin at a dose of 10 mg once a day compared with placebo. The study involved 386 centers from 21 countries. A total of 4304 patients were included in the study, the average age was 61.8 years, men predominated, 2906 (67.5%) patients had an initial diagnosis of type 2 diabetes. Patients with diabetic and non-diabetic CKD were included with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 25 to 75 ml/min/1.73 m² and a urinary albumin/creatinine ratio of 200 to 5000 mg/g.

Results. The primary composite endpoint (time to eGFR reduction of 50% or more compared to baseline, time to end-stage renal disease defined as eGFR $<$ 15 ml/min/1.73 m², need for chronic dialysis or kidney transplantation, time to renal or cardiovascular death) was shown to occur in 9.2% of patients treated with dapagliflozin and in 14.5% of patients treated with placebo. Also, dapagliflozin therapy was less likely to have a secondary endpoint, such as a combination of a decrease in eGFR by 50% or more, end-stage kidney disease, or renal death. Less frequently, the dapagliflozin group experienced cardiovascular death or hospitalization for heart failure, as well as death from any cause.

Conclusion. Thus, dapagliflozin demonstrated the ability, in comparison with placebo, to reduce the primary composite point and a number of secondary composite points in patients with both diabetic and non-diabetic CKD.

Keywords: dapagliflozin, DAPA-CKD study, chronic kidney disease

For citation: 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): 713–723. DOI: 10.26442/00403660.2021.6.200891

Введение

Мотивацией для проведения исследования «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек» (The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease trial – DAPA-CKD, NCT03036150) явилась способность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) реализовывать кардио- и ренопротективное действие в отношении больных, страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа

[1–4]. В исследовании CREDENCE продемонстрировано, что канаглифлозин, а в исследовании EMPA-REG OUTCOME – эмпаглифлозин улучшают исходы течения СД 2-го типа в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 4]. В исследовании CANVAS канаглифлозин продемонстрировал способность снижения альбуминурии на 27% (отношение рисков – ОР 0,73, доверительный интервал – 95% ДИ 0,67–0,79) в сравнении с плацебо и снижения компо-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Батюшин Михаил Михайлович – проф. каф. внутренних болезней №2. Тел.: +7(863)201-44-23; e-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

Mikhail M. Batyushin. E-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

Таблица 1. Основные критерии включения и исключения из исследования DAPA-CKD
Table 1. Main criteria for inclusion and exclusion from the DAPA-CKD study

Критерии включения
18 лет и старше
рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м ² включительно при скрининге
ОАКМ от 200 до 5000 мг/г включительно при скрининге
Стабильная и для пациента максимально переносимая маркированная дозировка ИАПФ или БРА в течение не менее 4 нед до скрининга, если нет медицинских противопоказаний
Критерии исключения
СД 1-го типа
Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный поликистоз почек, волчаночный нефрит или АНЦА-ассоциированный васкулит
Получение цитотоксической терапии, иммуносупрессивной терапии или другой иммунотерапии при первичном или вторичном заболевании почек в течение 6 мес до включения в исследование
Застойная СН класса IV по NYHA на момент включения в исследование
Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 8 нед до включения в исследование
Коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование) или восстановление/замена клапана в течение 8 нед до включения в исследование
Любое состояние за пределами области исследования почек и сердечно-сосудистой системы с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет на основании клинического заключения исследователя
Печеночная недостаточность (уровни аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, более чем 3-кратно превышающие верхнюю границу нормы или уровень общего билирубина, более чем 2-кратно превышающий верхнюю границу нормы на момент включения в исследование)

Примечание. АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, NYHA – классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

зитной почечной точки (уменьшение расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ более чем на 40%, старт заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин) у больных СД 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском [2]. В исследовании DECLARE-TIMI дапаглифлозин продемонстрировал способность снижать риск наступления почечной комбинированной точки (более чем 40% снижение рСКФ до значений менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, терминальная стадия болезни почек или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин) на 24% (ОР – 0,76, 95% ДИ 0,67–0,87) у больных СД 2-го типа с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) либо риском его развития [3]. Предположение о том, что дапаглифлозин способен оказывать ренопротективное и кардиопротективное действие не только в условиях диабетической ХБП при СД 2-го типа, но и при недиабетических формах ХБП, легло в основу исследования DAPA-CKD.

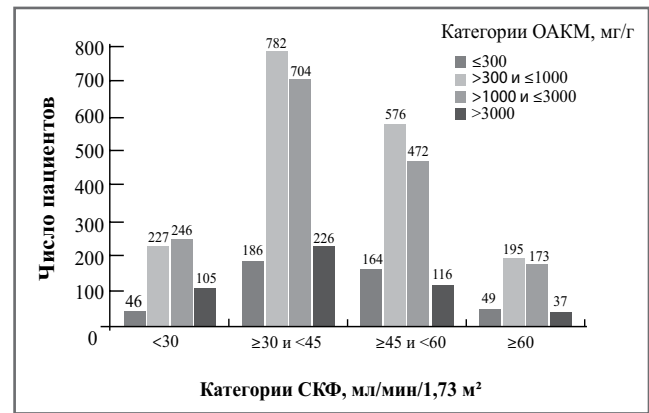


Рис. 1. Доля пациентов в категориях рСКФ и ОАКМ.
Fig. 1. The proportion of patients in the eGFR and ACR categories.

Дизайн

Исследование DAPA-CKD является рандомизированным двойным слепым параллельным групповым плацебо-контролируемым с включением пациентов с ХБП и возможностью применения дапаглифлозина в дозировке 10 мг 1 раз в день в сравнении с плацебо [5].

Критерии включения и исключения представлены в **табл. 1** [6].

Включение в исследование проходило независимо от того, вызвана ХБП СД 2-го типа или нет. Ограничения при рандомизации касались формирования подгрупп, в частности минимум 30% пациентов должны были быть отнесены либо к подгруппе с диабетической либо недиабетической ХБП, также доля пациентов с рСКФ 60–75 мл/мин/1,73 м² составляла не более 10%.

После рандомизации пациенты посещали центры через 2 нед, 2, 4 и 8 мес, а затем через 4-месячные интервалы. При каждом последующем посещении собирались данные о достижении конечных точек, возникновении нежелательных явлений (НЯ), приверженности исследуемому препарату или использованию иных методов лечения. Также регистрировались нежелательные события и осуществлялся анализ лабораторных проб крови и мочи [6].

В ходе исследования оценивались конечные точки, представленные в **табл. 2** [6].

Почечная смерть определялась как смерть по причине терминальной стадии болезни почек, когда диализ намеренно приостановлен (диализ не начат или прекращен) по какой-либо причине.

Результаты

В исследовании приняли участие 386 центров из 21 страны мира. Всего в исследование включены 4304 пациента, средний возраст составил 61,8 года, преобладали мужчины (**табл. 3**) [5].

По условиям включения пациентов исходно рСКФ должна была колебаться от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² включительно, отношение альбумин/креатинин мочи (ОАКМ) – от 200 до 5000 мг/г включительно. Наибольшее число больных имели значения рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² и ОАКМ от 300 до 1000 мг/г (**рис. 1**). Вместе с тем наблюдалась категория больных с уровнем ОАКМ <300 мг/г и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Из 4304 рандомизированных пациентов 2906 (67,5%) имели исходный диагноз СД 2-го типа (**табл. 4**). У пациентов

Таблица 2. Первичные, вторичные конечные точки исследования DAPA-CKD
Table 2. Primary and secondary endpoints of the DAPA-CKD study

Первичная композитная конечная точка
Время до снижения рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем подтверждено повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки)
Время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м ² , необходимость в хроническом диализе (оба подтверждены в течение 28 дней и более) или трансплантация почки
Время до почечной или сердечно-сосудистой смерти
Вторичные конечные точки
Время до композитной почечной конечной точки:
<ul style="list-style-type: none"> • снижение рСКФ\geq50% от исходного уровня (подтверждено на протяжении 28 дней по уровню креатинина сыворотки) • терминальная стадия болезни почек определяется как рСКФ$<$15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантация почки • почечная смерть
Время до случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН
Время до смерти по любой причине
Исследовательские конечные точки включают (но не ограничиваются)
Время до отдельных компонентов первичной почечной конечной точки
Время до композитной конечной точки – хронического диализа, трансплантации почки или почечной смерти
Время до первого устойчивого снижения рСКФ на 40% и более от исходного уровня
Время до первого устойчивого снижения рСКФ на 30% и более от исходного уровня
Рассчитанное изменение рСКФ с течением времени:
<ul style="list-style-type: none"> • от исходного уровня до конца лечения • от первого измерения во время лечения до конца лечения
Доля пациентов с рСКФ $>$ 40 мл/мин/1,73 м ² исходно, которые вошли в ХБП С4 во время исследования
Изменение ОАКМ по сравнению с исходным уровнем
Время до первого появления каждого из следующих лабораторных значений уровней калия в сыворотке:
<ul style="list-style-type: none"> • 6,0 ммоль/л • 5,5 ммоль/л • $<$3,5 ммоль/л • $<$3,0 ммоль/л
Время до первого появления удвоения креатинина сыворотки (по сравнению с последним лабораторным измерением)
Доля пациентов без СД исходно с впервые выявленным диагнозом СД 2-го типа во время исследования
Изменения гликированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем
Время до композитной основной сердечно-сосудистой конечной точки – инфаркта миокарда, инсульта или смерти от ССЗ
Время до первой госпитализации по поводу СН
Время до первого нефатального или фатального инфаркта миокарда
Время до первого инсульта с несмертельным или смертельным исходом по любой причине
Изменение по сравнению с исходным уровнем общего итогового балла по опроснику KDQOL ^{TM-36} и изменения в состоянии здоровья, измеренные по опроснику EQ-5D-5L
Конечные точки безопасности
Серьезные побочные эффекты
Прекращение приема исследуемого продукта из-за побочных эффектов
Изменения в биохимических/гематологических параметрах
Представляющие интерес НЯ (снижение объема циркулирующей плазмы, отклонения в почечных параметрах, серьезные гипогликемические явления, переломы, диабетический кетоацидоз, НЯ, приводящие к ампутации или ведущие к риску ампутации нижней конечности)

Таблица 3. Демографические и биохимические данные пациентов исследования DAPA-CKD в соответствии со статусом СД**Table 3. Demographic and biochemical data of patients in the DAPA-CD study in accordance with the DM status**

Характерная черта	Общий (n=4304)	С СД 2-го типа (n=2906)	Без СД 2-го типа (n=1398)
Возраст, лет, среднее (СО)	61,8 (12,1)	64,4 (9,7)	56,4 (14,6)
≤65 лет, n (%)	2486 (57,8)	1507 (51,9)	979 (70,0)
>65 лет, n (%)	1818 (42,2)	1399 (48,1)	419 (30,0)
<i>Пол, n (%)</i>			
Мужской	2879 (66,9)	1941 (66,8)	938 (67,1)
Женский	1425 (33,1)	965 (33,2)	460 (32,9)
<i>Раса, n (%)</i>			
Европеоидная	2290 (53,2)	1541 (53,0)	749 (53,6)
Негроидная	191 (4,4)	137 (4,7)	54 (3,9)
Монголоидная	1467 (34,1)	932 (32,1)	535 (38,3)
Американские индейцы/уроженцы Аляски	136 (3,2)	111 (3,8)	25 (1,8)
Другая	220 (5,1)	185 (6,4)	35 (2,5)
<i>Регион, n (%)</i>			
Азия	1346 (31,3)	841 (28,9)	505 (36,1)
Европа	1233 (28,7)	771 (26,5)	462 (33,0)
Северная Америка	813 (18,9)	623 (21,4)	190 (13,6)
Латинская/Южная Америка	912 (21,2)	671 (23,1)	241 (17,2)
<i>АД, мм рт. ст., среднее (СО)</i>			
Систолическое	137,1 (17,4)	139,2 (17,3)	132,6 (16,7)
Диастолическое	77,5 (10,5)	76,5 (10,1)	79,6 (10,9)
<i>Категории систолического АД, n (%)</i>			
>130 мм рт. ст.	2762 (64,2)	2033 (70,0)	729 (52,1)
>140 мм рт. ст.	1684 (39,1)	1273 (43,8)	411 (29,4)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	n=4296 29,5	n=2899 30,3	n=1397 27,9
Гликированный гемоглобин	n=4284	n=2893	n=1391
Процент, среднее (СО)	7,1 (1,7)	7,8 (1,7)	5,6 (0,4)
Ммоль/моль, среднее (СО)	54 (19)	62 (19)	38 (4)
Гемоглобин, г/л, среднее (СО)	n=4278 128,3 (18,1)	n=2892 125,9 (17,9)	n=1386 133,1 (17,6)
Креатинин сыворотки, мг/дл, среднее (СО)	1,7 (0,5)	1,6 (0,5)	1,8 (0,5)
рСКФ, мл/мин/1,73м ² , среднее (СО)	43,1 (12,4)	43,8 (12,6)	41,7 (11,7)
<i>Категории рСКФ, мл/мин/1,73м², n (%)</i>			
≥60	454 (10,5)	348 (12,0)	106 (7,6)
45–59	1328 (30,9)	918 (31,6)	410 (29,3)
30–44	1898 (44,1)	1239 (42,6)	659 (47,1)
<30	624 (14,5)	401 (13,8)	223 (16,0)
Исходное ОАКМ, мг/г, медиана	949,3	1016,5	861,0
<i>Базовые медианные категории ОАКМ, n (%)</i>			
<30 мг/г (стадия А1)	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
30–300 мг/г (стадия А2)	444 (10,3)	308 (10,6)	136 (9,7)
>300 мг/г (стадия А3)	3859 (89,7)	2597 (89,4)	1262 (90,3)

Примечание. СО – стандартное отклонение, n – число больных в группе.

Таблица 4. Диагностика ХБП и других исходных сопутствующих заболеваний в соответствии с исходным статусом СД**Table 4. Diagnosis of CKD and other underlying comorbidities in accordance with the baseline status of DM**

Исходные сопутствующие заболевания	Всего (n=4304)	С СД 2-го типа (n=2906)	Без СД 2-го типа (n=1398)
<i>Этиология ХБП, репортированная исследователями</i>			
Диабетическая нефропатия, n (%)	2510 (58,3)	2510 (86,4)	0
Ишемическая/гипертоническая нефропатия, n (%)	687 (16,0)	200 (6,9)	487 (34,8)
Хронический гломерулонефрит, n (%)	695 (16,1)	97 (3,3)	598 (42,8)
• IgA-нефропатия, n (%)	270 (6,3)	38 (1,3)	232 (16,6)
• фокально-сегментарный гломерулосклероз, n (%)	115 (2,7)	22 (0,8)	93 (6,7)
• мембранозная нефропатия, n (%)	43 (1,0)	10 (0,3)	33 (2,4)
• болезнь минимальных изменений, n (%)	11 (0,3)	2 (0,1)	9 (0,6)
• другой, n (%)	256 (5,9)	25 (0,9)	231 (16,5)
Хронический пиелонефрит (инфекционный), n (%)	69 (1,6)	12 (0,4)	57 (4,1)
Хронический интерстициальный нефрит, n (%)	53 (1,2)	13 (0,4)	40 (2,9)
Обструктивная нефропатия, n (%)	25 (0,6)	5 (0,2)	20 (1,4)
Стеноз почечной артерии, n (%)	10 (0,2)	3 (0,1)	7 (0,5)
Неизвестный, n (%)	214 (5,0)	47 (1,6)	167 (11,9)
Другой, n (%)	41 (1,0)	19 (0,7)	22 (1,6)
Выполнена биопсия почки, n (%)	873 (20,3)	373 (12,8)	500 (35,8)
<i>Анамнез и сопутствующие заболевания</i>			
Ожирение (индекс массы тела – 30 кг/м ² и выше), n (%)	1917 (44,5)	1437 (49,4)	480 (34,3)
Артериальная гипертония, мм рт. ст.	4121 (95,7)	2856 (98,3)	1265 (90,5)
Любая история ССЗ, n (%)	1610 (37,4)	1281 (44,1)	329 (23,5)
СН, n (%)	468 (10,9)	361 (12,4)	107 (7,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	392 (9,1)	321 (11,0)	71 (5,1)
Чрезкожное коронарное вмешательство, n (%)	294 (6,8)	246 (8,5)	48 (3,4)
Шунтирование коронарной артерии, n (%)	176 (4,1)	163 (5,6)	13 (0,9)
Инсульт, n (%)	298 (6,9)	230 (7,9)	68 (4,9)
Язва стопы, n (%)	152 (3,5)	151 (5,2)	1 (0,1)
Ампутация, n (%)	181 (4,2)	166 (5,7)	15 (1,1)
Нейропатия, n (%)	955 (22,2)	922 (31,7)	33 (2,4)
<i>Анемия</i>			
• мужчины, n (%)	1231 (28,6)	955 (32,9)	276 (19,7)
• женщины, n (%)	708 (6,4)	527 (18,1)	181 (12,9)

без СД 2-го типа наиболее частой причиной ХБП значился хронический гломерулонефрит (n=598), далее следовала ишемическая/гипертоническая нефропатия (n=487). Причина ХБП считалась «неизвестной» у 167 участников без СД. У 396 участников из диабетической популяции ХБП не отнесена исследователями к диабетической нефропатии. Причина ХБП основана на биопсии почки у 373 (12,8%) пациентов с СД 2-го типа и у 500 (35,8%) – без СД 2-го типа [5].

В общей группе 130 (3,0%) пациентов не принимали ни одного лекарства во время базового визита (2-й визит). Большинство пациентов получали блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) – 66,7%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 31,5% (табл. 5), антагонист минералокортикоидных рецепторов принимали 5,3% пациентов, прямой ингибитор ренина – 0,1% [5].

Продемонстрировано, что первичная комбинированная конечная точка встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо (табл. 6, рис. 2) [7]. Также реже при терапии дапаглифлозином отмечалась встречаемость такой вторичной конечной точки, как сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Реже в группе дапаглифлозина наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН), а также смерть от любой причины.

Отмечалась высокая безопасность дапаглифлозина, в частности, серьезные НЯ встречались в группе дапаглифлозина реже, чем в группе плацебо, реже встречалась гипогликемия, но чаще наблюдалось снижение объема циркулирующей плазмы. Случаи ампутации конечности,

Таблица 5. Лекарства, принимаемые исходно в соответствии со статусом СД
Table 5. Medicines taken at baseline according to diabetes mellitus status

Исходное лекарство	Всего (n=4304)	С СД 2-го типа (n=2906)	Без СД 2-го типа (n=1398)
Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	4174 (97,0)	2817 (96,9)	1357 (97,1)
• ИАПФ, n (%)	1354 (31,5)	894 (30,8)	460 (32,9)
• БРА, n (%)	2870 (66,7)	1958 (67,4)	912 (65,2)
• прямой ингибитор ренина, n (%)	3 (0,1)	0	3 (0,2)
• ингибитор рецепторов ангиотензина, неприлизина	3 (0,1)	3 (0,1)	0
Мочегонные препараты, n (%)	1882 (43,7)	1465 (50,4)	417 (29,8)
• петлевой диуретик, n (%)	1056 (24,5)	841 (28,9)	215 (15,4)
• тиазид, n (%)	906 (21,1)	715 (24,6)	191 (13,7)
• антагонист минералокортикоидных рецепторов, n (%)	229 (5,3)	171 (5,9)	58 (4,1)
• другое мочегонное средство	27 (0,6)	18 (0,6)	9 (0,6)
Фосфатное связующее, n (%)	48 (1,1)	39 (1,3)	9 (0,6)
Эритропоэтинстимулирующие агенты, n (%)	89 (2,1)	68 (2,3)	21 (1,5)
Связывающие калий, n (%)	117 (2,7)	88 (3,0)	29 (2,1)
β-Адреноблокатор, n (%)	1680 (39,0)	1267 (43,6)	413 (29,5)
Блокатор кальциевых каналов	2183 (50,7)	1549 (53,3)	634 (45,4)
Гиполипидемические препараты, n (%)	2988 (69,4)	2206 (75,9)	782 (55,9)
• статины, n (%)	2794 (64,9)	2082 (71,6)	712 (50,9)
• другие гиполипидемические препараты, n (%)	645 (15,0)	452 (15,6)	193 (13,8)
Антитромботические препараты, n (%)	2042 (47,4)	1649 (56,7)	393 (28,1)
• антиагрегантное средство, n (%)	1880 (43,7)	1543 (53,1)	337 (24,1)
n	225 (5,2)	158 (5,4)	67 (4,8)
Антигипергликемические препараты, n (%)	2725 (63,3)	2719 (93,6)	6 (0,4)
• бигуанид, n (%)	1250 (29,0)	1244 (42,8)	6 (0,4)
• сульфонилмочевина, n (%)	774 (18,0)	774 (26,6)	0
• ингибитор дипептидил пептидазы-4, n (%)	742 (17,2)	742 (25,5)	0
• ингибитор α-глюкозидазы, n (%)	99 (2,3)	99 (3,4)	0
• агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, n (%)	122 (2,8)	122 (4,2)	0
• инсулин, n (%)	1598 (37,1)	1598 (55,0)	0
• тиазолидиндион, n (%)	91 (2,1)	91 (3,1)	0
• другие антигипергликемические препараты, n (%)	89 (2,1)	89 (3,1)	0

переломов, диабетического кетоацидоза в группе дапаглифлозина не отличались от плацебо.

Отмечено, что влияние дапаглифлозина на первичную композитную конечную точку одинаково во всех сформированных подгруппах больных (рис. 3) [7].

Положительное влияние дапаглифлозина сохранялось в возрасте как старше, так и моложе 65 лет, как в мужской, так и в женской когортах вне зависимости от расы и региона проживания. Также эффект дапаглифлозина сохранялся у больных СД 2-го типа и без него вне зависимости от уровня ОАКМ и систолического артериального давления (АД).

В предварительно запланированном анализе исследования DAPA-СКД дополнительно оценено влияние дапаглифлозина в сравнении с плацебо на конечные точки в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе ССЗ

(табл. 7) [8]. Учитывались в анамнезе такие заболевания, как ишемическая болезнь (стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический стеноз артерии, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование); цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, стеноз сонной артерии, преходящие ишемические атаки); заболевания периферических артерий (облитерирующий эндартериит, аневризмы брюшной аорты, сосудистый стент); СН; заболевания клапанов сердца; фибрилляция предсердий или трепетание предсердий; желудочковая аритмия; тромбоэмболия легочной артерии; сердечные устройства, отличные от сердечной ресинхронизирующей терапии (кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор). ССЗ имелись в анамнезе у 1610 пациентов (813 – в группе дапаглифлозина

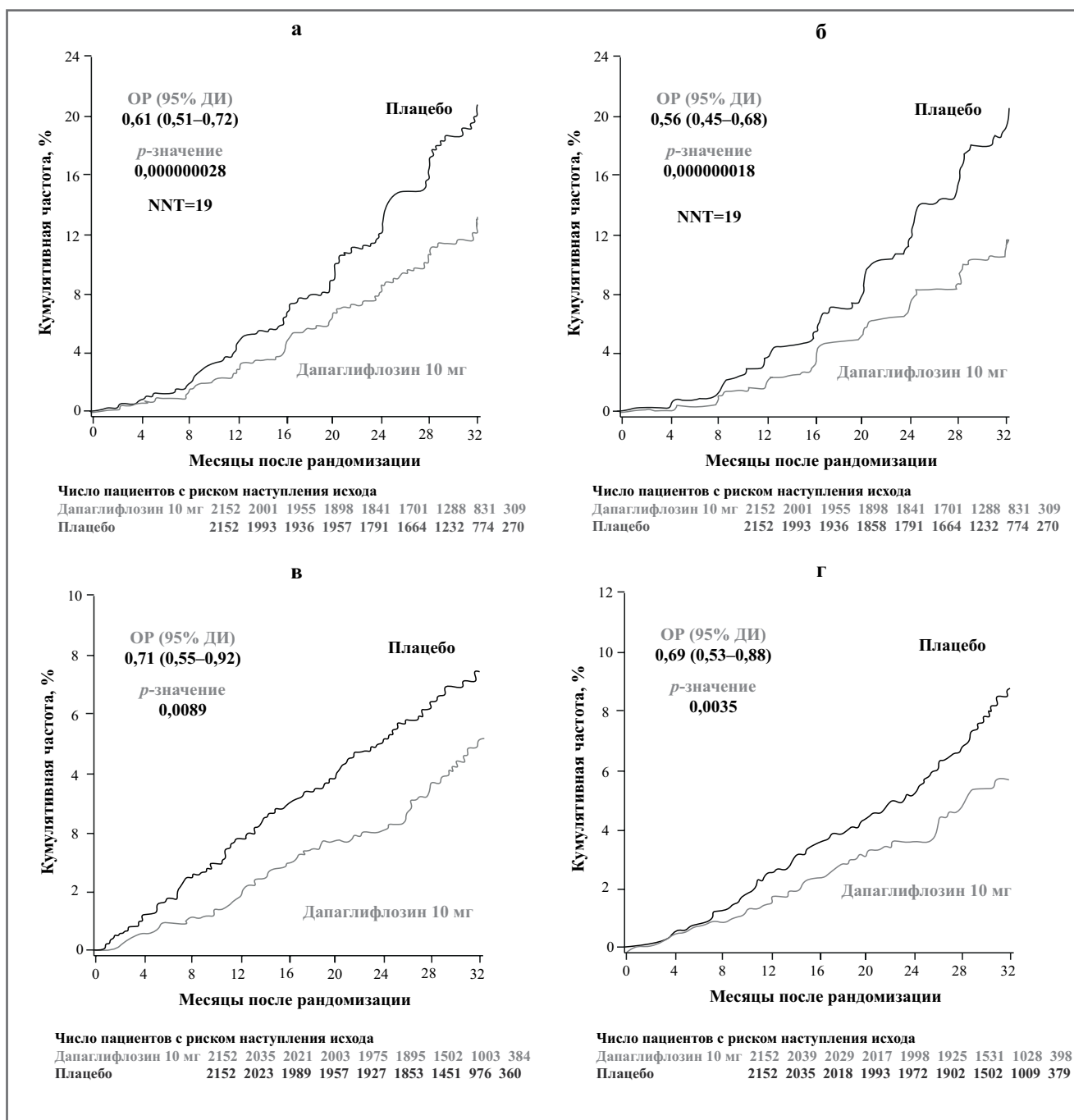


Рис. 2. Первичные и вторичные конечные точки: **а** – первичная композитная точка; **б** – почечная композитная точка; **в** – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине СН; **г** – смерть по любой причине.
Fig. 2. Primary and secondary endpoints: **a** – primary composite point; **b** – renal composite point; **c** – cardiovascular death or hospitalization due to HF; **d** – death from any cause.

и 797 – в группе плацебо) и отсутствовали у 2694 (1339 – в группе дапаглифлозина, 1355 – в группе плацебо). Первичная композитная точка наблюдалась реже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо как среди пациентов с ССЗ в анамнезе (11,2% против 17,2%; ОР 0,61, 95% ДИ 0,47–0,79), так и среди пациентов без ССЗ (7,9% против 12,9%; ОР 0,61, 0,48–0,78). Фактор наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии статистически значимо не изменял эффективность дапаглифлозина у больных с ХБП (*p* взаимодействия – 0,90). Отсутствие влияния наличия или отсутствия ССЗ в анамнезе распространялось на все

компоненты первичной почечной конечной точки (хотя снижение смертности от сердечно-сосудистых причин не было статистически значимым в подгруппах пациентов с ССЗ и без), а также на вторичную почечную конечную точку (*p* взаимодействия – 0,29). Дапаглифлозин в одинаковой степени снижал риск вторичных исходов у пациентов с и без ССЗ в анамнезе – комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН (ОР 0,67, 0,40–1,13 у лиц без ССЗ против ОР 0,70, 0,52–0,94 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе; *p* взаимодействия – 0,88), а также смертности

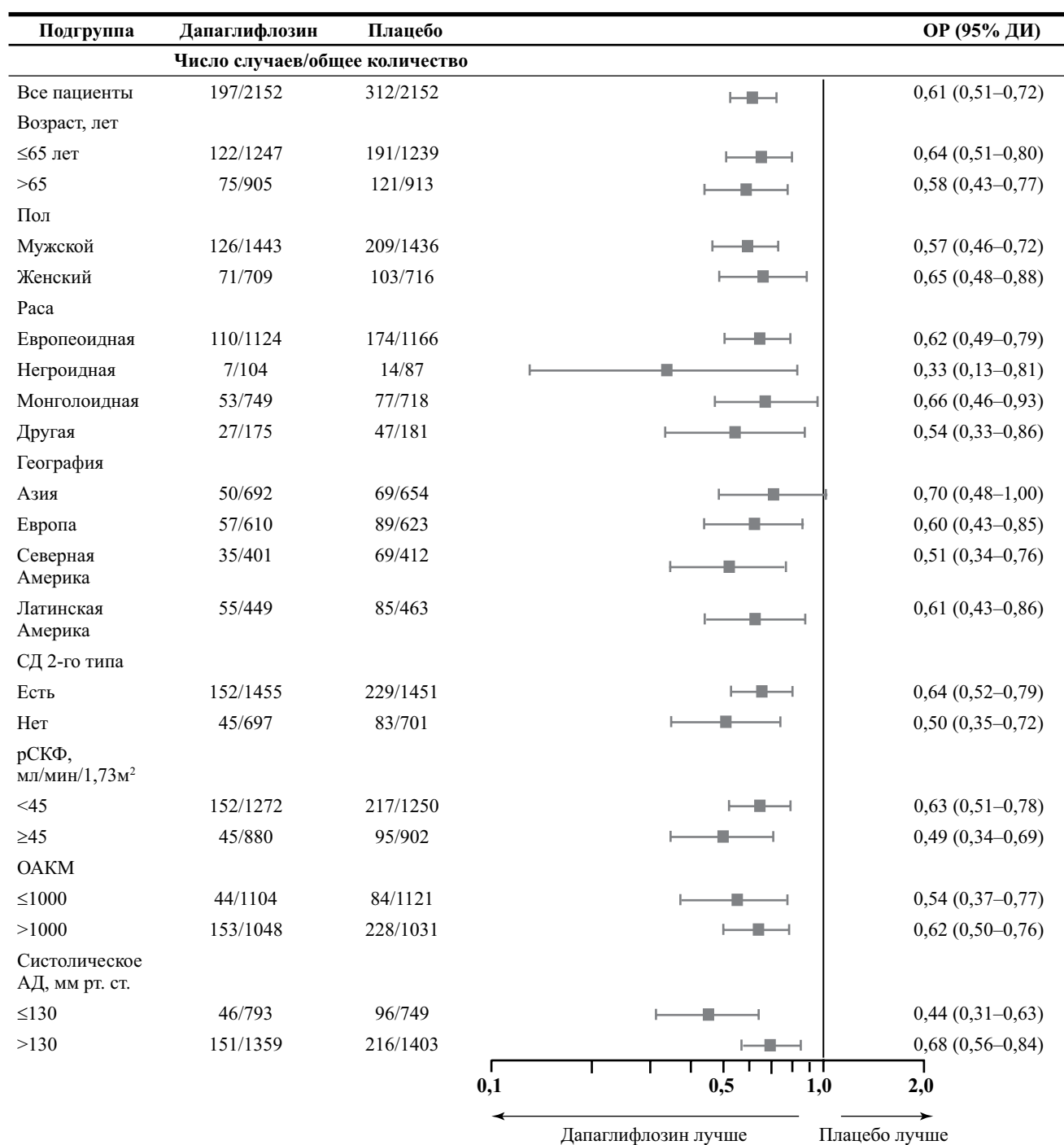


Рис. 3. Первичная конечная точка в исходно сформированных подгруппах.

Fig. 3. The primary endpoint in the originally formed subgroups.

от всех причин (ОР 0,63, 0,41–0,98 против ОР 0,70, 0,51–0,95, соответственно; p взаимодействия – 0,71). Частота НЯ в целом была низкой и не различалась между пациентами с ССЗ и без них [8].

Во время наблюдения умерли 247 (5,7%) пациентов, из которых 91 (36,8%) – от сердечно-сосудистых причин и 102 (41,3%) – от иных причин, у 54 (21,9%) пациентов причина смерти была неопределенной. Умерли 197 пациентов с СД 2-го типа; эти смерти отнесены к сердечно-сосудистой этиологии у 76 (38,6% всех смертей) человек, иной этиологии – у 75 (38,1%) и неопределенной этиологии –

у 46 (23,4%). Умерли также 50 пациентов без СД 2-го типа, из них 15 (30,0%) по причине сердечно-сосудистой болезни, 27 (54,0%) – по иной причине, 8 (16,0%) – по неопределенной причине [9]. В ходе анализа показано, что применение дапаглифлозина в сравнении с плацебо снижает смертность от всех причин в группе больных как СД 2-го типа, так и без него (рис. 4).

При этом сердечно-сосудистая смерть наступила у 41 (1,9%) пациента в группе дапаглифлозина и 50 (2,3%) лиц в группе плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ 0,54–1,24; $p=0,338$). При этом сила влияния дапаглифлозина

Таблица 6. Первичные и вторичные конечные точки и НЯ, представляющие интерес
Table 6. Primary and secondary endpoints and adverse event of interest

	Дапаглифлозин		Плацебо		ОР (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
	число/общее количество (%)	событий/100 пациенто-лет	число/общее количество (%)	событий/100 пациенто-лет		
Первичный результат						
Первичная композитная точка	197/2152 (9,2)	4,6	312/2152 (14,5)	7,5	0,61 (0,51–0,72)	<0,001
Снижение рСКФ \geq 50%	112/2152 (5,2)	2,6	201/2152 (9,3)	4,8	0,53 (0,42–0,67)	NA
Терминальная стадия болезни почек	109/2152 (5,1)	2,5	161/2152 (7,5)	3,8	0,64 (0,50–0,82)	NA
рСКФ<15 мл/мин/1,73м ²	84/2152 (3,9)	1,9	120/2152 (5,6)	2,8	0,67 (0,51–0,88)	NA
Хронический диализ*	68/2152 (3,2)	1,5	99/2152 (4,6)	2,2	0,66 (0,48–0,90)	NA
Трансплантация почки*	3/2152 (0,1)	0,1	8/2152 (0,4)	0,2	–	NA
Смерть от почечных причин	2/2152 (<0,1)	0,0	6/2152 (0,3)	0,1	–	NA
Смерть от сердечно-сосудистых причин	65/2152 (3,0)	1,4	80/2152 (3,7)	1,7	0,81 (0,58–1,12)	NA
Вторичные точки						
Сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти	142/2152 (6,6)	3,3	243/2152 (11,3)	5,8	0,56 (0,45–0,68)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН	100/2152 (4,6)	2,2	138/2152 (6,4)	3,0	0,71 (0,55–0,92)	0,009
Смерть от любой причины	101/2152 (4,7)	2,2	146/2152 (6,8)	3,1	0,69 (0,53–0,88)	0,004
Результаты безопасности**						
Прекращение приема из-за НЯ	118/2149 (5,5)	–	123/2149 (5,7)	–	–	0,79
Любое серьезное НЯ	633/2149 (29,5)	–	729/2149 (33,9)	–	–	0,002
Неблагоприятные события, представляющие интерес						
Ампутация***	35/2149 (1,6)	–	39/2149 (1,8)	–	–	0,73
Любой определенный или вероятный диабетический кетоацидоз	0/2149	–	2/2149 (<0,1)	–	–	0,50
Перелом#	85/2149 (4,0)	–	69/2149 (3,2)	–	–	0,22
Побочное действие со стороны почек#	155/2149 (7,2)	–	188/2149 (8,7)	–	–	0,07
Выраженная гипогликемия†						
14/2149 (0,7)	–	28/2149 (1,3)	–	–	0,04	
Снижение объема циркулирующей плазмы	127/2149 (5,9)	–	90/2149 (4,2)	–	–	0,01

Примечание. NA – неприменимо, потому что значения *p* для результатов эффективности сообщаются только для исходов, которые включены в стратегию иерархического тестирования; *в случае хронического диализа или трансплантации почки зафиксировано 69 исходов в группе дапаглифлозина и 100 – в группе плацебо (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,90); **в анализ безопасности включены все участники, прошедшие рандомизацию и получившие хотя бы одну дозировку дапаглифлозина или плацебо; ***случаи хирургической ампутации или спонтанной либо нехирургической ампутации, за исключением ампутации вследствие травмы; #результаты основаны на заранее определенном списке предпочтительных терминов; †следующие критерии подтверждены исследователем: симптомы серьезного нарушения сознания или поведения, потребность во внешней помощи, вмешательство с целью лечения гипогликемии и быстрое выздоровление от острых симптомов после вмешательства.

Таблица 7. Первичные и вторичные конечные точки в зависимости от исходного статуса ССЗ
Table 7. Primary and secondary endpoints depending on the initial CVD status

Конечные точки и статус ССЗ	Дапаглифлозин (n=2152)* абс. (%)	Плацебо (n=2152)# абс. (%)	Абсолютное различие риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p взаимодействия
Первичная конечная точка и ее компоненты					
Снижение рСКФ\geq50%, терминальная стадия болезни почек, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин					
Нет ССЗ	106 (7,9)	175 (12,9)	-5,0% (-7,3–2,7)	0,61 (0,48–0,78)	0,90
Есть ССЗ	91 (11,2)	137 (17,2)	-6,0% (-9,4–2,6)	0,61 (0,47–0,79)	
Снижение рСКФ\geq50%					
Нет ССЗ	71 (5,3)	127 (9,4)	-4,1% (-6,0–2,1)	0,57 (0,42–0,76)	0,54
Есть ССЗ	41 (5,0)	74 (9,3)	-4,2% (-6,8–1,7)		
Терминальная стадия болезни почек					
Нет ССЗ	72 (5,4)	106 (7,8)	-2,4% (-4,3–0,6)	0,69 (0,51–0,93)	0,50
Есть ССЗ	37 (4,6)	55 (6,9)	-2,3% (-4,6–0,1)	0,59 (0,39–0,91)	
Смерть от почечных причин					
Нет ССЗ	1 (0,1)	2 (0,1)	–	–	–
Есть ССЗ	1 (0,1)	4 (0,5)	–	–	–
Смерть от сердечно-сосудистых причин					
Нет ССЗ	20 (1,5)	24 (1,8)	-0,3% (-1,2–0,7)	0,85 (0,47–1,54)	0,80
Есть ССЗ	45 (5,5)	56 (7,0)	-1,5% (-3,9–0,9)	0,77 (0,52–1,14)	
Вторичные конечные точки					
Снижение рСКФ\geq50%, терминальная стадия болезни почек, смерть от почечных причин					
Нет ССЗ	93 (6,9)	154 (11,4)	-4,4% (-6,6–2,2)	0,61 (0,47–0,79)	0,29
Есть ССЗ	49 (6,0)	89 (11,2)	-5,1% (-7,9–2,4)	0,49 (0,34–0,69)	
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН					
Нет ССЗ	24 (1,8)	36 (2,7)	-0,9% (-2,0–0,2)	0,67 (0,40–1,13)	0,88
Есть ССЗ	76 (9,3)	102 (12,8)	-3,4% (-6,5–0,4)	0,70 (0,52–0,94)	
Смерть от любой причины					
Нет ССЗ	33 (2,5)	53 (3,9)	-1,4% (-2,8–0,1)	0,63 (0,41–0,98)	0,71
Есть ССЗ	68 (8,4)	93 (11,7)	-3,3% (-6,2–0,4)	0,70 (0,51–0,95)	

*В группе дапаглифлозина число пациентов без ССЗ составило 1339, с ССЗ – 813; #в группе плацебо число пациентов без ССЗ составило 1355, с ССЗ – 797.

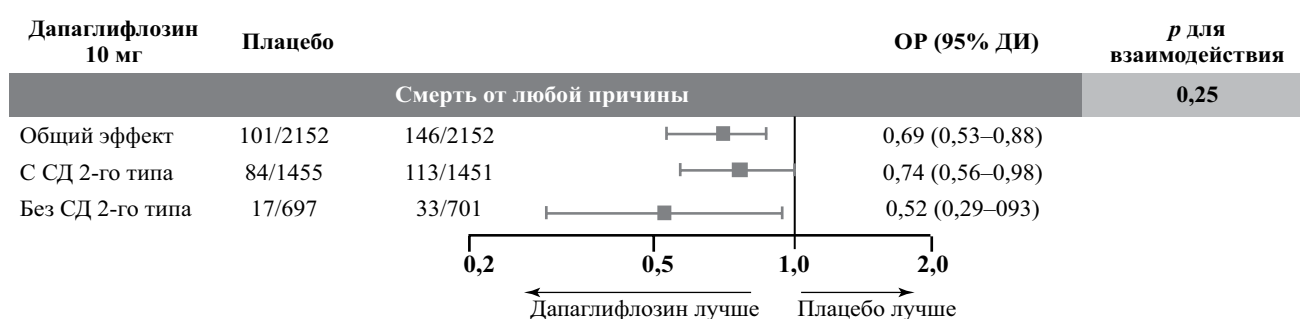


Рис. 4. Показатель смертности от любой причины в зависимости от наличия СД 2-го типа у пациентов.
Fig. 4. The rate of death from any cause, depending on the presence of type 2 diabetes in patients.

на сердечно-сосудистую смерть в исследовании DAPA-CKD была в целом аналогична той, что наблюдалась в 2 других клинических исследованиях CREDENCE и SCORED НГЛТ-2-ингибиторов у пациентов с СД 2-го типа и ХБП [10]. Ни одно из этих исследований исходно не сформировано с целью оценки влияния ингибирования SGLT2 на сердечно-сосудистую смерть, и относительное снижение риска не являлось статистически значимым ни в одном из этих исследований. Однако при проведении метаанализа НГЛТ-2-ингибиторы продемонстрировали способность снижать риск сердечно-сосудистой смерти на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,97) без признаков гетерогенности по отдельным препаратам ($p=0,67$) [9].

Заключение

В рамках исследования DAPA-CKD продемонстрировано, что первичная композитная конечная точка (время до

снижения рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже встречались вторичные конечные точки (сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти; сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН; а также смерть от любой причины). Положительный эффект дапаглифлозина отмечался у больных с ХБП независимо от наличия СД 2-го типа, уровня рСКФ и ОАКМ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
НЯ – нежелательное явление
ОАКМ – отношение альбумин/креатинин мочи
ОР – отношение рисков
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СО – стандартное отклонение
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ХБП – хроническая болезнь почек
DAPA-CKD (The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease trial) – исследование «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:44-657. 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;380:347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018;137(2):119-29. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
- Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1700-11. DOI:10.1093/ndt/gfaa234
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274-82. DOI:10.1093/ndt/gfz290
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
- McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. 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
- Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1216-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehab094
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-39. DOI:10.1056/NEJMoa2030186

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021



OMNIDOCTOR.RU