

DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2-141-221

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO 2022
ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ДИАБЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**KDIGO 2022 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR
DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**



Kidney International (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>

Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова, К.А. Вишневого и А.Ш. Румянцева,
под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен KDIGO

Translated into Russian by Alexander Zemchenkov, Konstantin Vishnevsky and Alexander Rumyantsev,
ed. by Elena Zakharova

Translation to Russian initiated by the Russian Dialysis Society

Воспроизведение возможно только с разрешения РДО и KDIGO

Для цитирования: Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. Перевод на русский язык: А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2023. 25(2):141-221. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-141-221

For citation: KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management in Chronic Kidney Disease, translation into Russian. Alexander Zemchenkov, Konstantin Vishnevsky, Alexander Rumyantsev; edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(2):141-221. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-141-221

ОГЛАВЛЕНИЕ

144	Предисловие
145	Предисловие переводчиков
146	Резюме и ключевые слова
147	Введение
149	Резюме рекомендаций и практических советов
161	Глава 1
186	Глава 2
186	Глава 3
186	Глава 4
203	Глава 5
204	Список литературы
216	Консенсусный отчет Американской диабетической Ассоциации (ADA) и KDIGO
219	Послесловие переводчиков

Предисловие

Инициатива KDIGO была создана в 2003 году в связи с растущим осознанием того, что хроническая болезнь почек (ХБП) – это международная проблема здравоохранения. KDIGO обозначила свою миссию таким образом: “улучшить помощь и исходы для пациентов с заболеваниями почек во всем мире путем содействия координации, сотрудничеству и интеграции инициатив по разработке и внедрению Клинических Практических Рекомендаций”.

Распространенность диабета во всем мире достигла масштабов эпидемии. По оценке Международной Федерации Диабета в 2021 году 537 миллионов человек живут с диабетом. Ожидается, что к 2045 году это число увеличится до 784 миллионов, и что у 40% или более пациентов с диабетом разовьется ХБП, включая значительное число тех, у кого разовьется почечная недостаточность, требующая диализа или трансплантации.

С разработкой ряда новых препаратов, нацеленных на различные механические подходы к улучшению исходов у пациентов с диабетом и заболеваниями почек, KDIGO опубликовала первые Клинические Практические Рекомендации по тактике ведения диабета при ХБП в 2020 году. Однако менее чем за 2 года развитие дополнительных методов лечения и продолжающаяся публикация высококачественных исследований у пациентов с диабетом и ХБП потребовали пересмотра первоначальных Рекомендаций 2020 года, чтобы помочь врачам и пациентам надлежащим образом учитывать эти новые достижения на практике.

Как и Рекомендациях 2020 года, настоящее обновление состоит как из ранжированных по силе и убедительности рекомендаций, так и из практических Советов. Ранжированные рекомендации основаны на систематическом обзоре доказательств и оцениваются как по силе рекомендации (уровень 1, “сильный” или уровень 2, “слабый”), так и по качеству доказательств (А, “высокое”; В, “умеренное”; С, “низкое”; или D, “очень низкое”). Практические Советы основаны на консенсусном экспертном суждении Рабочей группы и не оцениваются по силе и качеству доказательств. Они сформулированы в тех случаях, когда клинический вопрос не был признан высокоприоритетным для проведения систематического обзора, чтобы помочь читателям воплотить в жизнь положения, содержащиеся в ранжированных рекомендациях, или для того, чтобы представить “положения о надлежащей практике”, когда альтернатива считается абсурдной. При использовании Практических Советов следует рассматривать их как экспертное суждение и применять по своему усмотрению в качестве информации при оказании помощи пациентам.

Еще раз мы благодарим докторов Яна де Бура и Питера Россинга за руководство этой важной инициативой. Мы особенно благодарны за неизменную преданность делу членам первоначальной Рабочей Группы, добровольно посвятивших свое время и опыт созданию этого обновления. Кроме того, мы благодарим независимую Группу по сбору и анализу доказательств из Кокрановской группы по Почкам и Трансплантации под руководством Джонатана Крейга, Джованни Ф.М. Стриполи, и Дэвида Танниклиффа, с которыми был заключен контракт на обновление подготовленного ими ранее обзора доказательств, и которые предоставили информацию для последней версии Рекомендаций.

В соответствии с политикой KDIGO в отношении прозрачности и тщательного общественного рассмотрения в процессе разработки Рекомендаций, проект был широко доступен для открытого обсуждения. Рабочая Группа тщательно изучила Отзывы, полученные в ходе общественного обсуждения, и пересмотрела Рекомендации в тех случаях, когда это было сочтено целесообразным, до их официального опубликования.

Мишель Жадуль,
Вольфганг Винкельмайер
Сопредседатели KDIGO

Предисловие переводчиков

Обновленные Рекомендации KDIGO по тактике ведения диабета при ХБП вышли всего спустя два года после публикации предыдущей версии Рекомендаций 2020 года. Причиной послужило переосмысление некоторых важных положений вследствие появления в печати результатов целой серии высококачественных исследований и наблюдательных работ из реальной практики. Глава 1 «Комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП» и Глава 4 «Сахароснижающая терапия у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП» существенно изменились. В первую главу из четвертой переместился полностью переработанный раздел об ингибиторах Натрий-Глюкозного Ко-транспортера 2 типа (глифлазинах) и добавлен раздел об антагонистах минералокортикоидных рецепторов (ранее самостоятельно не существовавший). Основание для этого — перенос акцента в их применении с коррекции синдромов (гипергликемия и гипертензия, соответственно, где они были препаратами весьма умеренной эффективности) на нефро- и кардиопротективные свойства. Значимо дополнилась доказательная база нефро- и кардиопротективных свойств и перспективы для агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Указанные три раздела переведены заново. Остальные разделы указанных Глав и Главы 2, 3 и 5 — практически не изменились. Для удобства читателя Резюме Клинических Рекомендаций и Практических Советов нами дано полностью. Не подвергшиеся изменениям Главы и Разделы обозначены в общей структуре публикации, но не приводятся. Для их изучения мы адресуем читателя к полной версии перевода на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO 2020 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек, опубликованной в журнале Нефрология и Диализ в 2021 году (перевод А.Ю. Денисова; Т.23, Приложение №2) и находящейся в свободном доступе. На сайте KDIGO в разделе «Переводы» перевод Рекомендаций 2021 года сейчас отсутствует, и будет в ближайшее время заменен данной публикацией.

Клицам, страдающим диабетом и ХБП, авторы Рекомендаций часто (но не всегда) применяются слова «individuals», «person» и «people». Мы использовали в этих случаях, как нам кажется, более ответственное (со стороны врача) слово «пациент», которое в русской речи и культуре ни в коей мере не носит оттенка принижения достоинства Человека.

Рекомендации KDIGO по тактике ведению Диабета при ХБП стали доступны в октябре 2022 года. За прошедшие до подготовки обновления перевода на русский язык месяцы некоторые исследования и консенсусные документы, обозначенные в Рекомендациях как ожидаемые — уже опубликованы. Мы сочли целесообразным кратко представить их результаты. Для того, чтобы не нарушать нумерацию обильного литературного списка, ссылки на эти публикации даны в постраничных сносках. Здесь и далее примечания переводчиков выделены курсивом.

Резюме

Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек представляет собой сфокусированное на ключевых изменениях обновление Рекомендаций KDIGO 2020 по этой теме. Рекомендации ориентированы на широкую аудиторию врачей, ведущих пациентов с диабетом и ХБП. Тематические области, по которым рекомендации обновлены, включают Главу 1: Комплексная помощь пациентам с сахарным диабетом и ХБП и Главу 4: Сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ХБП. Главы Рекомендаций 2020 года о Мониторинге гликемии и целевых показателях у пациентов с диабетом и ХБП (Глава 2), Модификации образа жизни у пациентов с диабетом и ХБП (Глава 3), и Подходах к ведению пациентов с диабетом и ХБП (Глава 5) были признаны актуальными, и их содержание осталось неизменным. Разработке этого обновления Рекомендаций предшествовал четко структурированный процесс рассмотрения и оценки доказательств. Подходы к лечению и клинические рекомендации основаны на систематических обзорах соответствующих исследований и оценке качества доказательств и силы рекомендации в соответствии с «Системой классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (GRADE). Обсуждаются ограничения доказательств, а также представлены области будущих исследований.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; блокатор рецепторов ангиотензина II; хроническая болезнь почек; диализ; основанный на доказательствах; агонист рецептора ГПП-1; гликемия; мониторинг гликемии; целевые показатели гликемии; рекомендации; HbA1c; гемодиализ; KDIGO; образ жизни; метформин; модели оказания помощи; питание; ренин-ангиотензиновая система; самоконтроль; ингибитор НГЛТ2; систематический обзор; командная помощь

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1–S127

Abstract

The *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD)* represents a focused update of the KDIGO 2020 guideline on the topic. The guideline targets a broad audience of clinicians treating diabetes and CKD. Topic areas for which recommendations are updated include: Chapter 1: Comprehensive care in patients with diabetes and CKD and Chapter 4: Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes (T2D) and CKD. Previous chapters on Glycemic monitoring and targets in patients with diabetes and CKD (Chapter 2), Lifestyle interventions in patients with diabetes and CKD (Chapter 3), and Approaches to management of patients with diabetes and CKD (Chapter 5) have been deemed current and their content has remained unchanged. Development of this guideline update followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed and areas of future research are also presented.

Keywords: angiotensin-converting enzyme inhibitor; angiotensin II receptor blocker; chronic kidney disease; dialysis; evidence-based; GLP-1 receptor agonist; glycemia; glycemic monitoring; glycemic targets; guideline; HbA1c; hemodialysis; KDIGO; lifestyle; metformin; models of care; nutrition; renin-angiotensin system; self-management; SGLT2 inhibitor; systematic review; team-based care

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1–S127

Введение

Клинические Рекомендации KDIGO 2022 года по лечению сахарного диабета при хронической болезни почек (ХБП) созданы спустя всего 2 года после выхода первоначальных Рекомендаций KDIGO 2020 года по этой теме. Обновление было вызвано большим количеством высококачественной новой информации, которая стала доступной в короткий срок с момента публикации первоначальных Рекомендаций 2020 года, а также призывами нефрологического сообщества помочь в применении этих новых данных. Короткий интервал между Рекомендациями отражает быстрые темпы прогресса в лечении диабета и ХБП.

Был реализован всеобъемлющий процесс обновления Рекомендаций. Группа по сбору и анализу доказательств сначала обновила систематический поиск литературы по каждой теме, охваченной Рекомендациями 2020 года. Рабочая группа рассмотрела обзор новых исследований по соответствующим темам и вынесла решение по каждой из них о наличии достаточных новых доказательств для проведения полной количественной переоценки с пересмотром рекомендаций. Такая полная переоценка была сочтена оправданной в отношении использования ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР). По этим темам Группа по сбору и анализу доказательств обновила подробное извлечение и метаанализ имеющихся данных, и Рабочая группа пересмотрела соответствующие главы Рекомендаций.

Обновления разделов, посвященных иНГЛТ2 и АР ГПП-1, включают новые данные, дополнительное обсуждение, модификацию рекомендаций по иНГЛТ2, с тем чтобы отразить новые доказательства пользы и безопасности при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 20 мл/мин/1,73 м² (а не ≥ 30 мл/мин/1,73 м², как это было ранее) для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также пересмотренные или добавленные Практические Советы и рекомендации по исследованиям. Кроме того, раздел иНГЛТ2 был перенесен из главы “Сахароснижающая терапия” в главу “Комплексная помощь”, дабы отразить растущее признание того, что эти препараты являются важным компонентом ведения ХБП независимо от гликемических эффектов. Эти изменения были подтверждены многочисленными новыми крупными рандомизированными контролирурованными исследованиями, оценивающими преимущества и риски иНГЛТ2 и АР ГПП-1.

В главу “Комплексная помощь пациентам с сахарным диабетом и ХБП” (Глава 1) был добавлен

новый раздел, посвященный АМР, с новой рекомендацией, поддерживающей применение нестероидных АМР (НС-АМР) у пациентов с СД2, с остаточной альбуминурией несмотря на лечение диабета и ХБП препаратами первой линии, и нормальной концентрацией калия в сыворотке крови. Этот раздел и рекомендация появились в основном благодаря двум новым исследованиям, оценивающим преимущества и риски применения финеренона, нового нестероидного АМР.

Клинические Рекомендации 2022 года, как и Рекомендации 2020 года, разработаны для применения у широкой популяции пациентов с диабетом и ХБП. Рассматриваются как сахарный диабет 1 типа (СД1), так и СД2, при этом при необходимости подчеркиваются различия в подходе к лечению. Фармакологическая коррекция гликемии является одним из аспектов лечения, который существенно различается в зависимости от типа диабета. Рекомендации включают научно обоснованные предложения по фармакологической коррекции гликемии при СД2 и ХБП, но по вопросу фармакологической сахароснижающей терапии при СД1 на основе инсулина отсылают к существующим рекомендациям диабетических организаций. Аналогичным образом Рабочая группа подошла к вопросам лечения пациентов с различной тяжестью ХБП, пациентов с трансплантированной почкой и пациентов, получающих гемодиализ или перитонеальный диализ. ХБП определяется как стойко повышенная экскреция альбумина с мочой (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), стойко сниженная рСКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) или и то и другое вместе в течение более 3 месяцев в соответствии с действующими рекомендациями KDIGO.

Настоящие Рекомендации, основанные на доказательствах, ориентированы на вопросы клинического ведения, которые могут быть разрешены с использованием высококачественных научных данных. В частности, мы сосредоточились на вопросах, изученных в рандомизированных исследованиях, оценивавших клинически значимые результаты. Эти Рекомендации не являются учебником. Наш подход опускает важные аспекты клинической помощи, которые стали стандартной практикой, но не исследовались в рандомизированных исследованиях; по этим вопросам мы отсылаем читателей к существующим высококачественным публикациям и обзорам; то же относится к новым методам лечения, которые еще предстоит детально оценить для применения в клинической практике.

Одновременно с разработкой Рекомендаций 2022 года KDIGO в партнерстве с Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) выпустила консенсусный отчет

о диагностике и лечении диабета и ХБП¹. Этот отчет демонстрирует большое сходство между основанными на доказательствах рекомендациями от двух профессиональных обществ и подчеркивает приоритетные мероприятия по улучшению здоровья пациентов с диабетом и ХБП. Кроме того, в консенсусном отчете рассматриваются аспекты профилактики, скрининга и диагностики ХБП, которые являются важными клиническими темами, детально не освещенными в Рекомендациях KDIGO.

Если говорить о диагностике, то ХБП, возникающая у пациентов с диабетом, обычно приписывается диабету, если только другие причины не очевидны. Несомненно, причины ХБП у пациентов с диабетом на самом деле гетерогенны, и некоторые случаи обусловлены иными процессами. Необходима дополнительная работа для разработки детальных подходов к диагностике и классификации ХБП при диабете и для определения роли биопсии почки и биомаркеров в этой оценке. Здесь мы применяем современный клинический подход, заключающийся в сходном лечении большинства проявлений диабета и ХБП, модифицируя этот подход в соответствии с категориями альбуминурии или рСКФ. Мы избегаем использования термина «диабетическая болезнь почек», чтобы не допускать коннотации, что ХБП во всех случаях вызвана традиционной патофизиологией диабета, хотя этот термин вполне уместен, если осознать это ограничение. Мы избегаем использования термина «диабетическая болезнь почек» чтобы не создавать впечатления, что ХБП во всех случаях вызвана именно патофизиологией диабета, хотя этот термин вполне приемлем при условии признания его ограничений. Мы также избегаем использования термина «диабетическая нефропатия», устаревшего термина, для которого в настоящее время нет единого определения. Профилактика, скрининг и диагностика впервые возникшего диабета после трансплантации является также важной темой, но выходит за рамки данных Рекомендаций.

Помощь пациентам с диабетом и ХБП многогранна и сложна, как это подчеркивается в первой главе «Комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП». Некоторые важнейшие аспекты этой комплексной помощи, такие как контроль артериального давления и коррекция липидемии, были рассмотрены в других Рекомендациях KDIGO. Эти темы не рассматривались при создании данных Рекомендаций, и мы отсылаем читателей к предыдущим

Рекомендациям KDIGO и консенсусному отчету ADA-KDIGO. К счастью, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения, актуальные для пациентов с диабетом и ХБП, однако такие методы не были включены в данные Рекомендации, если не были опубликованы рандомизированные исследования достаточной мощности с оценкой клинических исходов.

Рабочая группа стремилась разработать обновленные Рекомендации, которые были бы строго основаны на доказательствах и при этом клинически полезны. Рабочая группа формулировала ту или иную рекомендацию только тогда, когда имелись высококачественные доказательства, полученные в результате систематического обзора, проведенного Группой по сбору и анализу доказательств. Однако, когда доказательств было недостаточно для вынесения рекомендации, но клиническое суждение считалось оправданным, предлагались практические советы. В некоторых ситуациях рекомендация могла быть представлена для одних групп пациентов, а для других – нет. Например, доказательства в отношении пациентов, получавших диализ, часто были слабыми, что привело к меньшему количеству рекомендаций для этой популяции.

К счастью, почти все члены Рабочей группы, Группы по сбору и анализу доказательств и сотрудники KDIGO, которые были вовлечены в создание Рекомендаций 2020 года, согласились также внести свой вклад в Рекомендации 2022 года. В качестве сопредседателей, мы хотели бы отметить выдающиеся усилия всех этих самоотверженных участников, без которых это создание Рекомендаций было бы невозможно. Рабочая группа была разнообразной, многонациональной, междисциплинарной, опытной, вдумчивой и бдительной в своей работе. Примечательно, что в Рабочую группу вошли два участника, страдающие диабетом и ХБП, которые активно внесли свой вклад как эксперты, чтобы Рекомендации стали актуальными и ориентированными на пациента.

Привлечение пациентов в качестве партнеров стало более распространенным явлением в исследованиях, и мы рады видеть, что эта модель внедряется группами по разработке новых клинических рекомендаций. Мы надеемся, что представленное здесь резюме поможет улучшить помощь пациентам с диабетом и ХБП во всем мире.

Ян Х. де Бур,

Питер Россинг

Сопредседатели Рабочей Группы
Клинических Рекомендаций по Диабету

¹ de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5):974-989. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.012. Epub 2022 Oct 3.

Резюме Рекомендаций и Практических Советов

Глава 1: Комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП

1.1. Комплексное ведение диабета и ХБП

Раздел 1.1 существенно образом переработан, перевод выполнен заново.

Практический Совет 1.1.1: Пациенты с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) должны получать лечение с применением стратегии комплексной помощи, направленной на снижение рисков прогрессирования болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний (Рисунки 1 и 2).

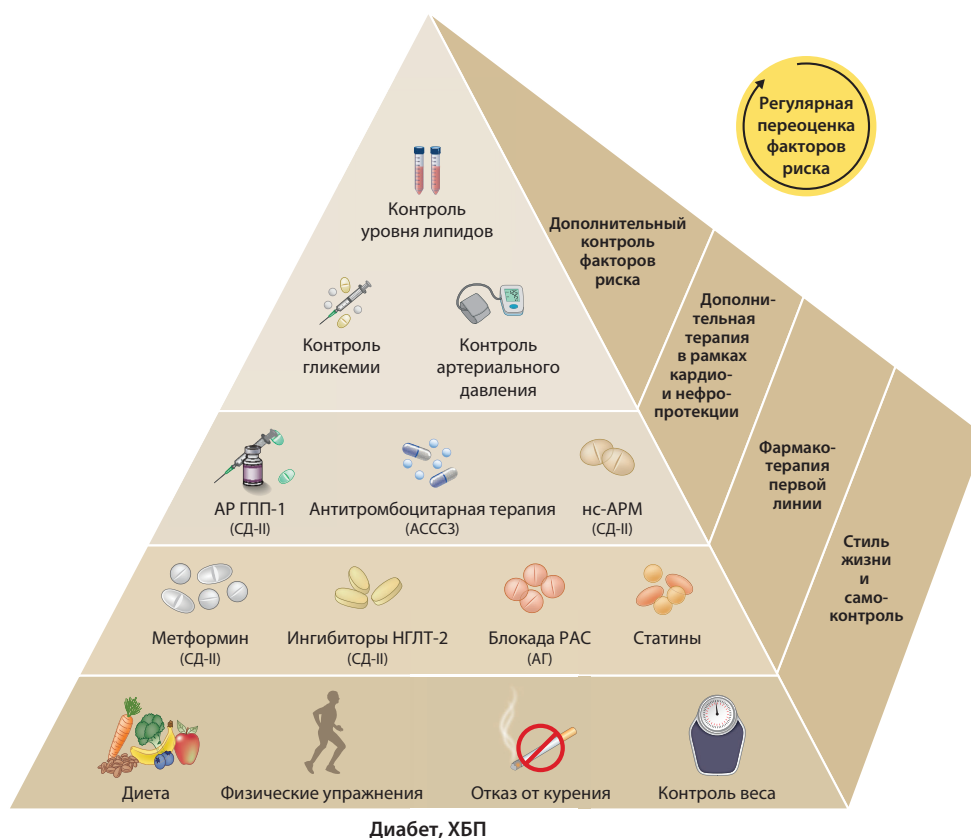


Рисунок 1 | Контроль факторов риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. При лечении лиц с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) следует применять комплексный подход для улучшения почечных и сердечно-сосудистых исходов. Этот подход должен включать в себя в качестве основы изменения образа жизни и самоконтроль для всех пациентов. На эту основу опираются медикаментозная терапия первой линии в соответствии с клинической характеристикой (в скобках), дополнительные препараты с доказанными кардио- и нефропротективными свойствами, назначаемые в соответствии с оценками остаточного риска, а также дополнительные вмешательства, необходимые для дальнейшего контроля факторов риска. Контроль гликемии основан на применении инсулина при сахарном диабете 1 типа (СД1) и комбинации метформина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) при сахарном диабете 2 типа (СД2). Метформин можно назначать при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м², а терапию иНГЛТ2 следует начинать при рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² и продолжать при хорошей переносимости вплоть до начала диализа или до трансплантации. Пациентам с альбуминурией и артериальной гипертензией (АГ) рекомендуется блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Статины рекомендованы всем пациентам с СД1 или СД2 и ХБП. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) являются предпочтительными сахароснижающими препаратами для пациентов с СД2, если иНГЛТ2 и метформина недостаточно для достижения целевых показателей гликемии или при непереносимости иНГЛТ2 или метформина. Нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (НС-АРМ) может быть добавлен к терапии первой линии у пациентов с СД2 и высоким остаточным риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, о чем свидетельствует стойкая альбуминурия (>30 мг/г [>3 мг/ммоль]). Аспирин, как правило, следует применять на протяжении всей жизни для вторичной профилактики среди пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, и его можно рассмотреть для первичной профилактики среди пациентов с высоким риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССС3).

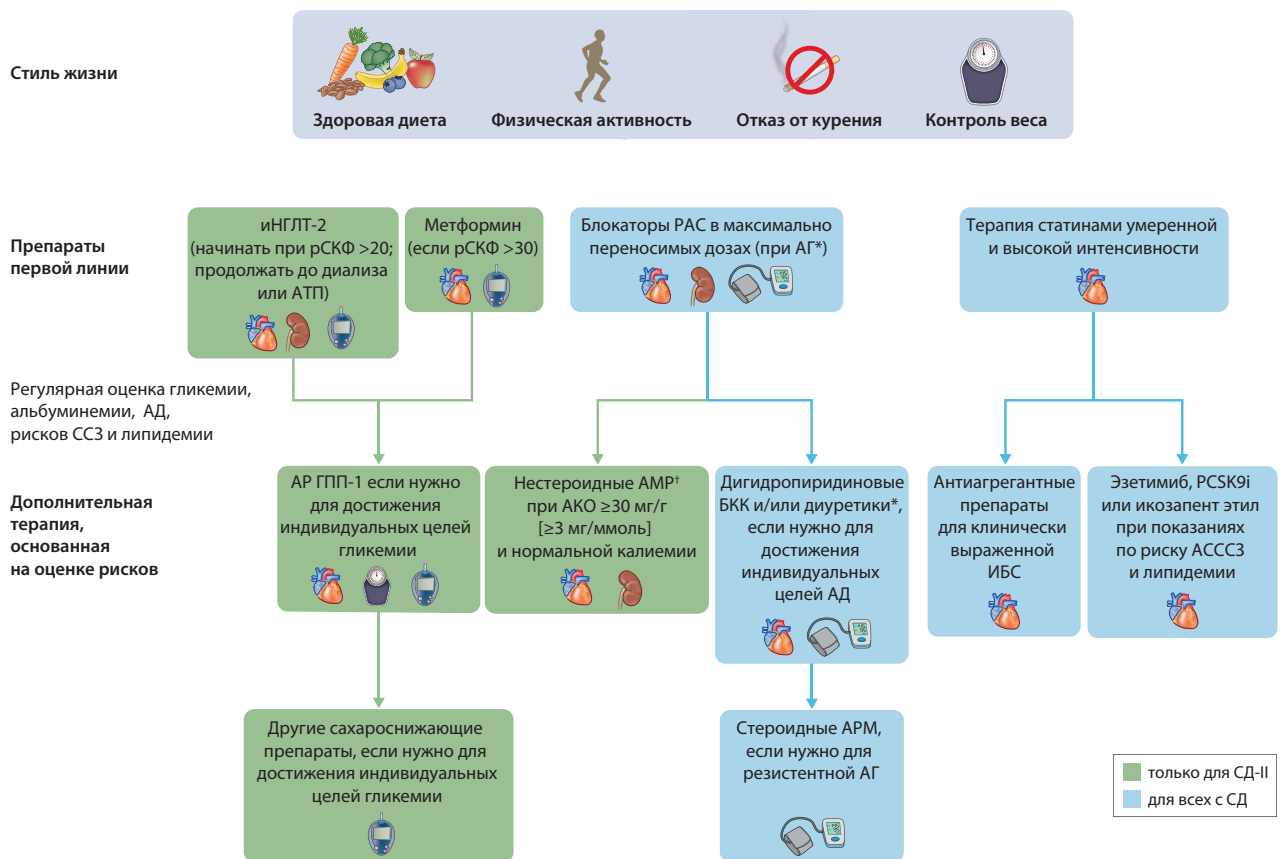


Рисунок 2 | Холистический подход к улучшению исходов у пациентов с диабетом и хронической болезнью почек. * Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) должны быть первой линией терапии артериальной гипертензии (АГ) при наличии альбуминурии, дополнительно также могут быть рассмотрены дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) или диуретики; для достижения целевого артериального давления (АД) часто необходимы все 3 класса препаратов. † Финеренон в настоящее время является единственным нестероидным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (НС-АМР) с доказанными клиническими преимуществами в отношении почек и сердечно-сосудистой системы. Представленные значки указывают на следующие преимущества: манжета с тонометром = снижение артериального давления; глюкометр = снижение уровня глюкозы; сердце = кардиопротекция; почки = нефропротекция; весы = контроль веса; АКО – отношение альбумина к креатинину в моче; АСССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; PCSK9i – ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин/кексининового типа 9; РАС, ренин-ангиотензиновая система; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера-2; СД1, сахарный диабет 1 типа; СД2, сахарный диабет 2 типа.

1.2. Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Раздел 1.2, включающий одну рекомендацию (1.2.1) и семь (ранее – восемь) Практических Советов, изменился мало: исключен Практический Совет 1.2.8 в отношении антагонистов минералокортикоидных рецепторов и соответствующая ему рекомендация по исследованиям, поскольку тема перенесена в Раздел 1.4 (ранее не существовавший). Рекомендация 1.2.1 дополнена суждением о применимости к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго.

Рекомендация 1.2.1: Мы рекомендуем у пациентов с диабетом, артериальной гипертензией и альбуминурией начинать лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), и титровать эти препараты до максимально допустимой дозы при хорошей переносимости (1В).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Практический Совет 1.2.1: У пациентов с диабетом, альбуминурией и нормальным артериальным давлением можно рассматривать применение иАПФ или БРА.

Практический Совет 1.2.2: Мониторите изменения артериального давления, сывороточного креатинина и сывороточного калия в течение 2-4 недель после начала терапии или увеличения дозы иАПФ или БРА (Рисунок 4).

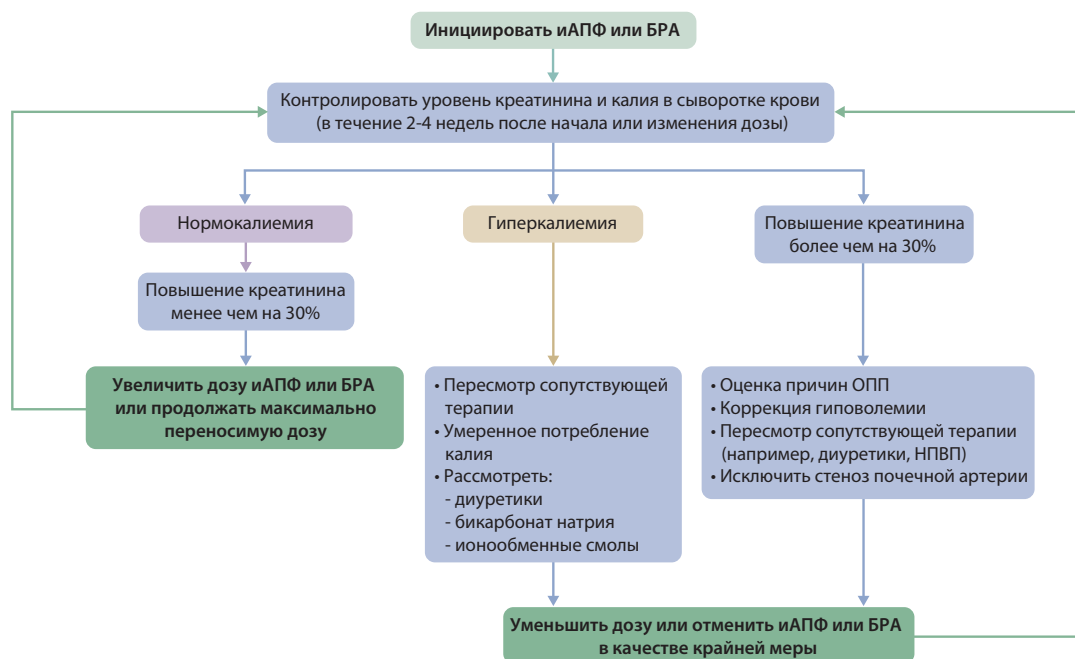


Рисунок 4 | Мониторинг сывороточного креатинина и калия во время лечения иАПФ или БРА: коррекция дозы и мониторинг побочных эффектов. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ОПП, острое повреждение почек; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

Практический Совет 1.2.3: Продолжайте терапию иАПФ или БРА, если уровень креатинина в сыворотке крови не повысился более чем на 30% в течение 4 недель после начала терапии или увеличения дозы (Рисунок 4).

Практический Совет 1.2.4: Рекомендуйте женщинам, получающим терапию иАПФ или БРА, использовать противозачаточные средства и прекратить прием этих препаратов женщинам, которые планируют беременность или забеременели.

Практический Совет 1.2.5: Гиперкалиемию, связанную с применением иАПФ или БРА, часто можно контролировать с помощью мер по снижению уровня калия в сыворотке крови, а не посредством уменьшения дозы или немедленного прекращения приема иАПФ или БРА (Рисунок 4).

Практический Совет 1.2.6: Уменьшайте дозу или отменяйте терапию иАПФ или БРА при наличии симптомов гипотензии или при неконтролируемой гиперкалиемии, сохраняющейся несмотря на медикаментозное лечение, описанное в Практическом Совете 1.2.5, или для уменьшения симптомов уремии при почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <math>< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2</math>).

Практический Совет 1.2.7: Используйте только один препарат, блокирующий РАС. Комбинация иАПФ с БРА и комбинация иАПФ/БРА с прямым ингибитором ренина потенциально опасна.

1.3. Ингибиторы Натрий-Глюкозного ко-Транспортера 2 типа (иНГЛТ2)

Раздел 1.3 перенесен из Главы 4: «Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 и ХБП» и существенно образом переработан, перевод выполнен заново.

Рекомендация 1.3.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), ХБП и рСКФ $\geq 20 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ с помощью иНГЛТ2 (1А)

(ранее – при рСКФ $\geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$)

Практический Совет 1.3.1: Рекомендация по применению иНГЛТ2 предназначена для нефро- и кардиопротекции; было показано, что они безопасны и полезны у пациентов с ХБП даже без СД2. Таким образом, если пациенты уже получают лечение другими сахароснижающими средствами, иНГЛТ2 можно добавить к текущей схеме лечения (Рисунок 6).



Рисунок 6 | Практический подход к назначению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП). *Протокол для острых состояний (при остром заболевании, больших физических нагрузках или употреблении алкоголя): временно воздержитесь от иНГЛТ2, продолжайте пить и есть (по возможности), чаще проверяйте уровень глюкозы и кетонов в крови и своевременно обращайтесь за медицинской помощью. [†] Перипроцедурная/периоперационная помощь: информировать пациентов о риске диабетического кетоацидоза; воздержаться от иНГЛТ2 в день процедур в дневном стационаре и ограничить голодание до необходимого минимума; воздержаться от приема иНГЛТ2 по крайней мере за 2 дня до процедуры/хирургического вмешательства, требующего 1 или более дней пребывания в больнице и/или подготовки кишечника (что может потребовать увеличения дозы других сахароснижающих препаратов в течение этого времени), измерьте уровень глюкозы и кетонов в крови при поступлении в больницу (проводите запланированную процедуру/хирургическое вмешательство, если состояние пациента удовлетворительное и уровень кетонов $< 1,0$ ммоль/л), возобновите прием иНГЛТ2 после процедуры/хирургического вмешательства только при нормальном потреблении пищи и жидкости. Адаптировано из Zoungas S, de Boer I. SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:631-633 [148]. © 2021, Американское общество нефрологов. АКО – отношение альбумин-креатинин; ОПП – острое повреждение почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, СМ – препараты сульфонилмочевин.

Практический Совет 1.3.2: При выборе препарата из группы иНГЛТ2 следует отдавать предпочтение препаратам с документально подтвержденной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы и учитывать рСКФ.

Практический Совет 1.3.3: Разумно воздерживаться от применения иНГЛТ2 на время длительного голодания, хирургического вмешательства или острого заболевания (когда пациенты более подвержены риску кетоза).

Практический Совет 1.3.4: Если пациент подвержен риску гиповолемии, рассмотрите возможность снижения дозы тиазидового или петлевого диуретика перед началом лечения иНГЛТ2, сообщите пациентам о симптомах дефицита жидкости и низкого артериального давления, контролируйте общий объем жидкости в организме после начала приема препарата.

Практический Совет 1.3.5: С началом лечения иНГЛТ2 может наблюдаться обратимое снижение рСКФ, которое, как правило, не является показанием к прекращению терапии.

Практический Совет 1.3.6: После начала терапии иНГЛТ2 целесообразно её продолжать, даже если рСКФ падает ниже 20 мл/мин/1,73 м², если не проявляется непереносимость или не начата заместительная почечная терапия.

Практический Совет 1.3.7: иНГЛТ2 не были должным образом изучены у реципиентов трансплантированной почки, которые могут получить выгоду от лечения иНГЛТ2, но имеют подавленный иммунитет и потенциально подвержены повышенному риску инфекций; поэтому рекомендация по использованию иНГЛТ2 не распространяется на реципиентов трансплантированной почки (см. Рекомендацию 1.3.1).

1.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)

Раздел 1.4 написан заново и относится преимущественно к нестероидным антагонистам минералокортикоидных рецепторов.

Рекомендация 1.4.1: Мы предлагаем нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов с доказанной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы для пациентов с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², нормальным уровнем калия в сыворотке и альбуминурией (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), сохраняющейся несмотря на максимально переносимые дозировки ингибитора РАС (2A).

Практический Совет 1.4.1: Нестероидные АМР наиболее подходят пациентам с СД2, которые подвержены высокому риску прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, о чем свидетельствует стойкая альбуминурия, несмотря на другие стандартные методы лечения.

Практический Совет 1.4.2: Нестероидный АМР можно добавлять к ингибиторам РАС и иНГЛТ2 для лечения СД2 и ХБП.

Практический Совет 1.4.3: Для снижения риска гиперкалиемии отбирайте пациентов с устойчиво нормальным содержанием калия в сыворотке крови и мониторируйте концентрацию калия в сыворотке крови после начала терапии нестероидным АМР.

Практический Совет 1.4.4: При выборе нестероидного АМР следует отдавать предпочтение препаратам с документально подтвержденной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы.

Практический Совет 1.4.5: Стероидные АМР следует использовать для лечения сердечной недостаточности, гиперальдостеронизма или рефрактерной артериальной гипертензии, но они могут вызвать гиперкалиемию или обратимое снижение клубочковой фильтрации, особенно у пациентов с низкой СКФ.

1.5. Отказ от курения

Раздел 1.5, включающий одну рекомендацию (1.5.1), практически не изменился: единственным дополнением является суждение о применимости этой рекомендации к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго.

Рекомендация 1.5.1: Мы рекомендуем советовать пациентам с диабетом и ХБП, употребляющим табак, отказаться от употребления табачных изделий (1D).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Глава 2: Мониторинг гликемии и целевые показатели у пациентов с диабетом и ХБП

Глава 2, включающая разделы 2.1 «Мониторинг гликемии» и 2.2 «Целевые уровни гликемии» практически не изменилась: единственным дополнением является суждение о применимости рекомендации 2.1.1 к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго.

2.1. Мониторинг гликемии

Рекомендация 2.1.1: Мы рекомендуем использовать гемоглобин А1С (HbA1c) для мониторинга контроля гликемии у пациентов с диабетом и ХБП (1С).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Практический Совет 2.1.1: Мониторинг долгосрочного контроля гликемии по уровню HbA1c два раза в год является целесообразным для пациентов с диабетом. HbA1c может измеряться до 4 раз в год, если целевой уровень гликемии не достигнут, или после изменения сахароснижающей терапии.

Практический Совет 2.1.2: Достоверность и точность измерения уровня HbA1c снижается при далеко зашедшей ХБП (С4-С5), особенно у пациентов, получающих диализ, у которых измерения HbA1c имеют низкий уровень достоверности.

Практический Совет 2.1.3: Индикатор контроля глюкозы (ИКГ), полученный на основе данных постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ), может использоваться как показатель гликемии у больных, у которых HbA1c не соответствует непосредственно измеренному уровню глюкозы в крови или клиническим симптомам.

Практический Совет 2.1.4: Суточный мониторинг гликемии путем постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ) или самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК) может помочь предотвратить гипогликемию и улучшить контроль гликемии, если поведение сахароснижающей терапии ассоциировано с риском развития гипогликемии.

Практический Совет 2.1.5: Для пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и ХБП, которые не настроены проводить суточный мониторинг гликемии путем ПМГ и СКГК, предпочтительны сахароснижающие препараты, которые представляют более низкий риск гипогликемии, в дозах, соответствующих уровню рСКФ.

Практический Совет 2.1.6: Устройства для ПМГ стремительно развиваются: у них появляется множество функциональных возможностей (например, ПМГ в режиме реального времени с периодическим сканированием). Новые устройства для ПМГ могут дать определенные преимущества некоторым пациентам в зависимости от их ценностей, целей и предпочтений.

2.2. Целевые уровни гликемии

Рекомендация 2.2.1: Мы рекомендуем индивидуальный целевой уровень HbA1c в диапазоне от <6,5% до <8% для пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом (1С). (Рисунок 14)

Практический Совет 2.2.1: ПМГ или СКГК, а также выбор сахароснижающих препаратов, не ассоциированных с гипогликемией, могут способствовать безопасному достижению более низких целевых уровней HbA1c (например, <6,5% или <7,0%).

Практический Совет 2.2.2: Показатели ПМГ, такие как время пребывания в целевом диапазоне и время пребывания в гипогликемии, могут рассматриваться в качестве альтернативы HbA1c для определения целевых уровней гликемии у некоторых пациентов.



Рисунок 14 | Факторы, определяющие принятие решений по индивидуальным целевым уровням HbA1c. С1, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м²; С5, рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²; ХБП, хроническая болезнь почек; HbA1c, гликированный гемоглобин.

Глава 3: Модификация образа жизни у пациентов с диабетом и ХБП

Глава 3, включающая разделы 3.1 «Питание» и 3.2 «Физическая активность» практически не изменилась: единственной коррекцией является суждение о применимости рекомендаций главы к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго.

3.1. Питание

Практический Совет 3.1.1: Пациенты с диабетом и ХБП должны придерживаться индивидуальной диеты с высоким содержанием овощей, фруктов, цельного зерна, клетчатки, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров и орехов, и с низким содержанием обработанного мяса, рафинированных углеводов и подслащенных напитков.

Рекомендация 3.1.1: Мы предлагаем придерживаться потребления белка в количестве 0,8 г белка/кг (веса)/сутки для пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом (2С).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Практический Совет 3.1.2: Пациенты, получающие лечение гемодиализом, и, особенно, перитонеальным диализом, должны потреблять от 1,0 до 1,2 г белка/кг (веса)/сутки.

Рекомендация 3.1.2: Мы предлагаем, чтобы потребление натрия составляло < 2 г натрия в сутки (или < 90 ммоль натрия в сутки, или < 5 г хлорида натрия в сутки) у пациентов с диабетом и ХБП (2С).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Практический Совет 3.1.3: Совместное принятие решений должно быть основным фактором пациент-ориентированного подхода к регулированию питания у пациентов с диабетом и ХБП.

Практический Совет 3.1.4: В мультидисциплинарном ведении пациентов с диабетом и ХБП должны участвовать аккредитованные поставщики продуктов питания, сертифицированные диетологи и диabetологи, местные медико-санитарные работники, консультанты-эксперты или другие медицинские работники.

Практический Совет 3.1.5: Рекомендую варианты диетического питания пациентам и их семьям, медицинские работники должны учитывать культурные различия, пищевую непереносимость, различия в пищевых ресурсах, кулинарные навыки, сопутствующие заболевания и стоимость продуктов.

3.2. Физическая активность

Рекомендация 3.2.1: Мы рекомендуем советовать пациентам с диабетом и ХБП физическую активность умеренной интенсивности общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю, или на уровне, совместимом с состоянием их сердечно-сосудистой системы и физической выносливостью (1D).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Практический Совет 3.2.1: Рекомендации по физической активности должны учитывать возраст, этническое происхождение, наличие других сопутствующих заболеваний и доступ к ресурсам.

Практический Совет 3.2.2: Следует рекомендовать пациентам избегать малоподвижного образа жизни.

Практический Совет 3.2.3: Для пациентов с повышенным риском падений медицинские работники должны давать рекомендации относительно интенсивности физической активности (низкая, умеренная или интенсивная) и типа упражнений (аэробика или силовые упражнения, или и то и другое).

Практический Совет 3.2.4: Врачам следует рассмотреть возможность советовать пациентам с ожирением, диабетом и ХБП снизить вес и поощрять их в этом, особенно это касается пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$.

Глава 4: Сахароснижающая терапия у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП

Глава 4 существенно изменилась, включая перенос полностью переработанного раздела «Ингибиторы Натрий-Глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2)» в первую главу и существенное дополнение раздела «Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)»; изменения коснулись и раздела о Метформине. Перевод выполнен заново.

Практический Совет 4.1: Управление гликемией у пациентов с СД2 и ХБП должно включать в себя модификацию образа жизни, терапию первой линии метформином и ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2), а также дополнительную медикаментозную терапию для контроля гликемии по мере необходимости (Рисунок 23).

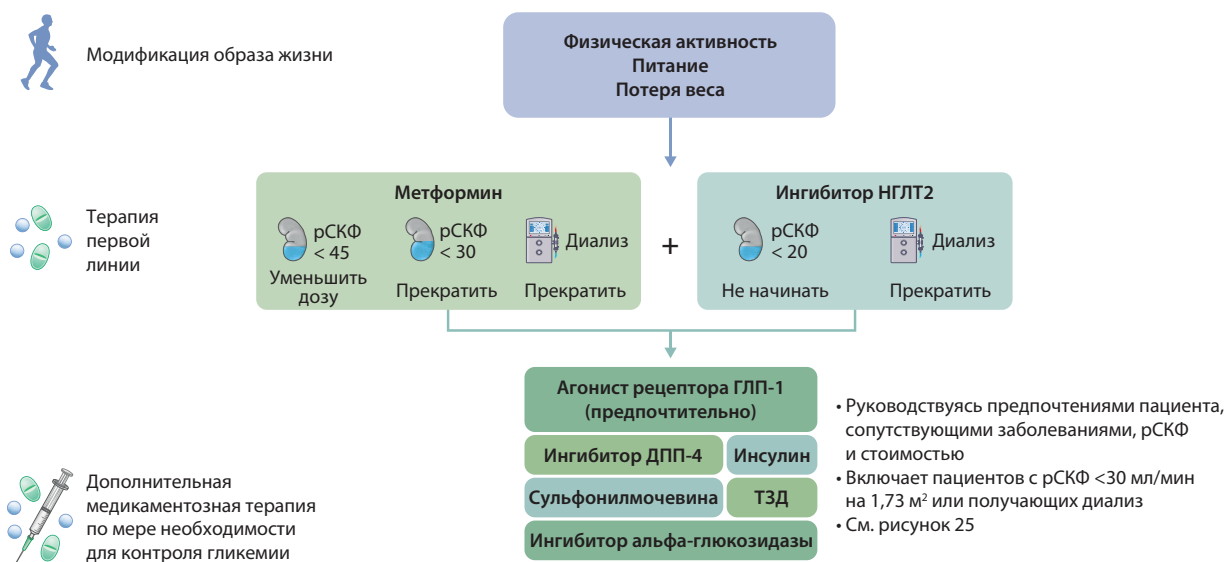


Рисунок 23 | Алгоритм лечения при выборе сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2 и ХБП. Значок почки указывает на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$); значок диализного аппарата указывает на диализ. ГЛП-1, глюкагоноподобный пептид-1; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; НГЛТ2, натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; СД2, диабет 2 типа; ТЗД, тиазолидинион

Практический Совет 4.2: Большинство пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² выиграют от лечения как метформином, так и иНГЛТ2.

Практический Совет 4.3: Предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, рСКФ и стоимость лечения должны определять выбор дополнительных препаратов для контроля гликемии, когда это необходимо; более предпочтительными являются агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) (Рисунок 25).

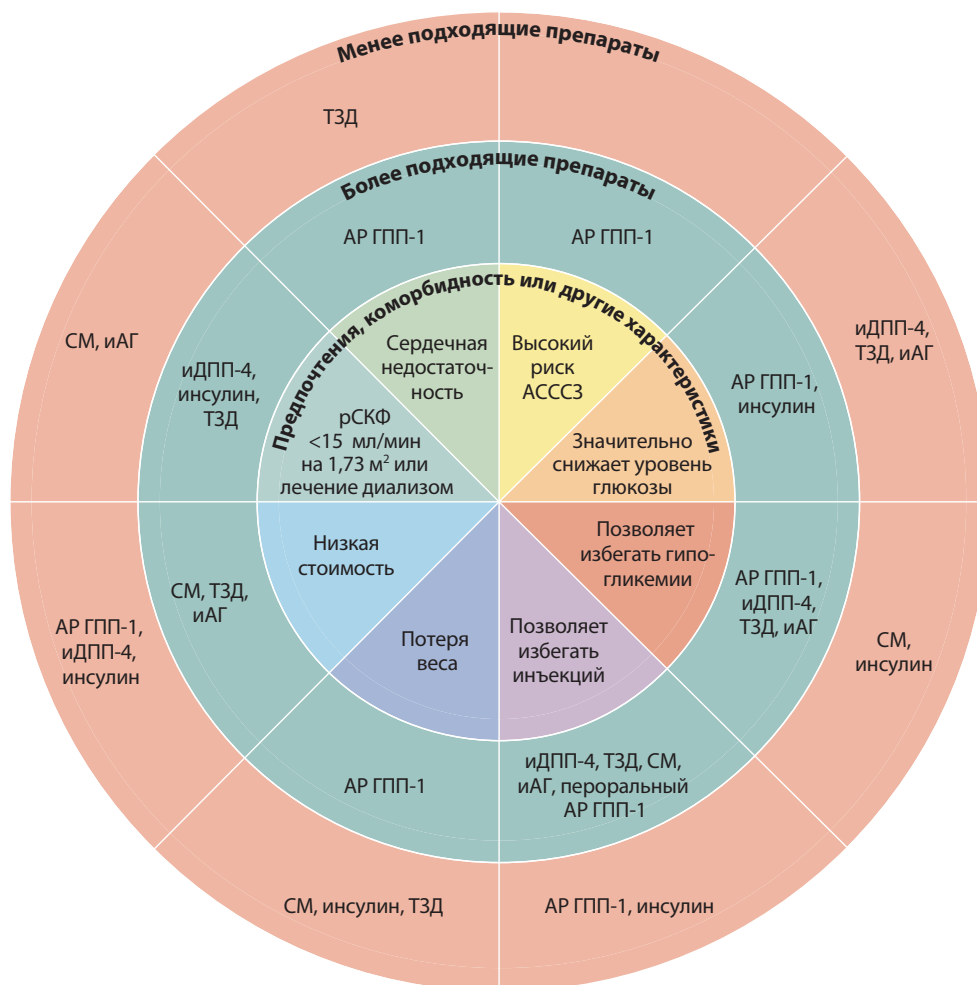


Рисунок 25 | Факторы, связанные с пациентом и влияющие на выбор иных сахароснижающих препаратов, кроме иНГЛТ2 и метформина, при СД2 и ХБП. АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; АСССЗ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; иАГ, ингибитор альфа-глюкозидазы; иДПП-4, ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2, диабет 2 типа; СМ, сульфонилмочевина; ТЗД, тиазолидиндион; ХБП, хроническая болезнь почек.

4.1. Метформин

Рекомендация 4.1.1: Мы рекомендуем лечить метформином пациентов с СД2 и ХБП при рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (1B).

Практический Совет 4.1.1: Лечите реципиентов почечного трансплантата с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² с применением метформина в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД2 и ХБП.

Практический Совет 4.1.2: Мониторите pСКФ у пациентов, получающих метформин. Увеличьте частоту мониторинга, когда pСКФ составляет <60 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 27).

Практический Совет 4.1.3: Скорректируйте дозу метформина, когда pСКФ снизится до <45 мл/мин/1,73 м², и для некоторых пациентов, когда pСКФ составляет 45-59 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 27).

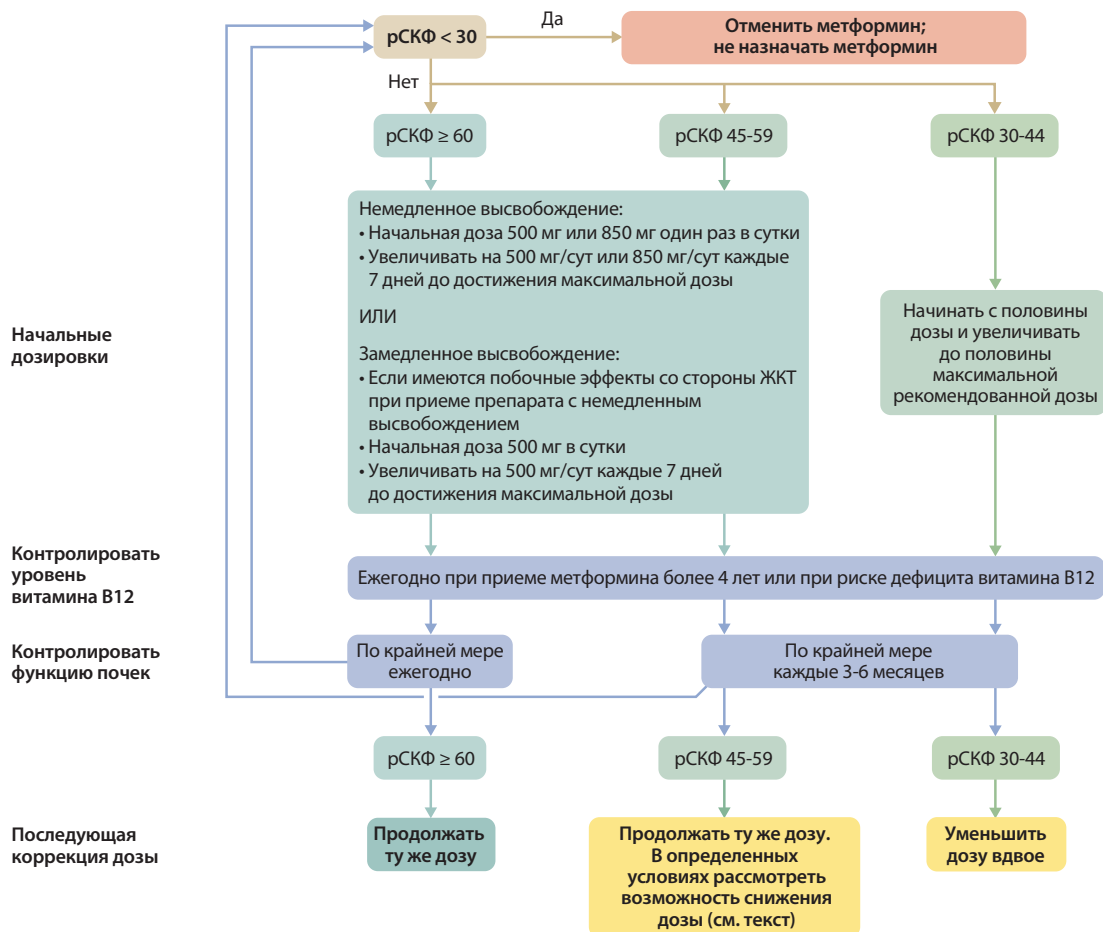


Рисунок 27 | Предлагаемый подход к дозированию метформина в зависимости функции почек. ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; pСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин/1,73 м²).

Практический Совет 4.1.4: Проводите мониторинг для выявления дефицита витамина B12, если пациенты получают метформин более 4 лет.

4.2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)

Рекомендация 4.2.1: У пациентов с СД2 и ХБП, которые не достигли индивидуальных целевых показателей гликемии, несмотря на использование метформина и иНГЛТ2, или тем, кто не может использовать эти лекарства, мы рекомендуем АР ГПП-1 длительного действия (1B).

Практический Совет 4.2.1: При выборе АР ГПП-1 следует отдавать предпочтение препаратам с документально подтвержденными преимуществами для сердечно-сосудистой системы.

Практический Совет 4.2.2: Чтобы свести к минимуму побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, начните с низкой дозы АР ГПП-1 и медленно её повышайте (Рисунок 29).

АР ГПП-1	Дозировка	Коррекция для ХБП
Дулаглутид	0,75 мг и 1,5 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Использовать при рСКФ >15 мл/мин/1,73 м ²
Эксенатид	10 мкг два раза в сутки	Использовать при КлКр >30 мл/мин
Эксенатид пролонгированного действия	2 мг 1 раз в неделю	Использовать при СКФ >45 мл/мин/1,73 м ²
Лираглутид	1,2 мг и 1,8 мг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Ликсисенатид	10 мкг и 20 мкг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП Не рекомендуется при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ²
Семаглутид (инъекционный)	0,5 мг и 1 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Семаглутид (пероральный)	3 мг, 7 мг или 14 мг в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП

Рисунок 29 | Дозирование доступных АР ГПП-1 и изменение дозировок при ХБП. КлКр, клиренс креатинина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Практический Совет 4.2.3: АР ГПП-1 не следует применять в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Практический Совет 4.2.4: Риск развития гипогликемии при изолированном применении АР ГПП-1 как правило низкий, но риск возрастает, когда АР ГПП-1 применяется одновременно с другими лекарственными средствами, такими как препараты сульфонилмочевины или инсулин. Возможно, потребуется снизить дозы сульфонилмочевины и/или инсулина.

Практический Совет 4.2.5: АР ГПП-1 может быть предпочтителен у пациентов с ожирением, СД2 и ХБП для содействия преднамеренному снижению веса.

Глава 5: Подходы к ведению пациентов с диабетом и ХБП

Глава 5, включающая разделы 5.1 «Образовательные программы по самоконтролю» и 5.2 «Командный подход к интегрированной помощи» практически не изменилась: единственной коррекцией является суждение о применимости рекомендаций главы к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго.

5.1. Образовательные программы по самоконтролю

Рекомендация 5.1.1: Мы рекомендуем внедрить структурированную образовательную программу по самоконтролю для оказания помощи пациентам с диабетом и ХБП (Рисунок 30) (1С).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Основные цели:

Улучшение знаний, убеждений и навыков, связанных с диабетом

Улучшение самоконтроля и самомотивации

Поощрение принятия и поддержания здорового образа жизни

Уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Повышение вовлеченности в медикаментозное лечение, мониторинг уровня глюкозы и скрининг осложнений

Снижение рисков с целью предотвращения (или более эффективного лечения) осложнений диабета

Повышение эмоционального и психического благополучия, удовлетворенности лечением и качества жизни

Рисунок 30 | Ключевые задачи эффективных образовательных программ по самоконтролю при диабете. Воспроизведено из: *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 6, Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations, 130-142, Copyright © 2018, with permission from Elsevier [332].

Практический Совет 5.1.1: Органы здравоохранения должны рассмотреть возможность внедрения структурированной программы по самоконтролю для больных диабетом и ХБП с учетом местных условий, культуры и наличия ресурсов

5.2. Командный подход к интегрированной помощи

Рекомендация 5.2.1: Мы предлагаем органам, определяющим политику здравоохранения, и руководителям учреждений внедрить командный подход к оказанию интегрированной помощи, ориентированный на оценку рисков и расширение прав и возможностей пациентов для оказания всесторонней помощи пациентам с диабетом и ХБП (2B).

Эта рекомендация применима для пациентов с СД1 или СД2.

Практический Совет 5.2.1: Интегрированная медицинская помощь, основанная на командном подходе, должна осуществляться врачами и другим персоналом (например, обученными медсестрами, диетологами, фармацевтами, медицинскими и общественными работниками и экспертами-консультантами, предпочтительно со знанием вопросов, касающихся ХБП) при поддержке органов здравоохранения (Рисунок 35).



Рисунок 35 | Командный подход к интегрированной помощи, предоставляемой врачами и другим персоналом при поддержке органов, определяющих политику здравоохранения. АД, артериальное давление; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Глава 1: Комплексная помощь пациентам с сахарным диабетом и ХБП

1.1 Комплексное лечение диабета и ХБП

Оптимальное лечение ХБП при сахарном диабете – это сложная, междисциплинарная, межфункциональная командная работа. Она позволяет соединить лечение диабета в условиях общей практики или диабетологии с лечением ХБП в рамках нефрологической помощи. Поскольку для пациентов с диабетом и ХБП характерна мультиморбидность, в лечение обычно вовлекается множество врачей других специальностей, включая, но не ограничиваясь ими: офтальмолога, невролога, хирурга ортопеда и кардиолога. С пациентом в центре, команда включает в себя врачей, медсестер, диетологов, фармацевтов, социальных работников, педагогов, лаборантов, подиатров, членов семьи и, возможно, многих других, в зависимости от местной организации и структуры здравоохранения. В настоящих Рекомендациях основы и организация этой модели помощи при хронических заболеваниях описаны в Разделе 5.2: Командный подход к интегрированной помощи.

Структурированное образование имеет решающее значение для привлечения пациентов с диабетом и ХБП к самоконтролю своего заболевания и участию в принятии необходимых совместных решений относительно плана лечения. Было предложено несколько моделей, описанных в общих чертах в Главе 5. Для того чтобы образование было эффективным, крайне важно, чтобы оно было структурированным, контролируемым, индивидуализированным и регулярно оцениваемым.

Пациенты с диабетом и ХБП подвержены риску развития острых осложнений, связанных с диабетом, таких как гипогликемия и диабетический кетоацидоз; отдаленных осложнений, таких как ретинопатия, нейропатия и диабетическая стопа; риску почечной недостаточности с необходимостью диализа или трансплантации и, в особенности, риску сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, ишемию, аритмию и сердечную недостаточность. Поэтому комплексная помощь при диабете включает регулярный скрининг на наличие этих осложнений и коррекцию, помимо гипергликемии, многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и факторы, связанные с образом жизни, включая диету, курение и физическую активность.

Аспирин, как правило, следует применять на протяжении всей жизни для вторичной профилактики

у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1] с двойной антиагрегантной терапией, применяемой у пациентов после острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства в соответствии с клиническими рекомендациями [2]. Аспирин можно рассмотреть для первичной профилактики у пациентов с высоким риском [1], но при этом следует учитывать повышенный риск кровотечений, включая риск, обусловленный тромбоцитопатией при низкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. Хотя риск тромботических и эмболических осложнений высок, оптимальная антитромбоцитарная и антитромботическая терапия при сахарном диабете и ХБП недостаточно изучена [4].

С целью предотвращения ССЗ, как правило, следует также использовать терапию статинами для вторичной профилактики у пациентов с установленным ССЗ, для первичной профилактики у пациентов старше 40 с диабетом, и для первичной профилактики у пациентов старше 40 лет с ХБП 1-4 стадии и после трансплантации почки [5]. Однако, по-видимому, терапия статинами не принесет пользу пациентам, находящимся на хроническом диализе, вероятно, из-за конкурирующих рисков. Конкретные детали по коррекции дислипидемии описаны в других Рекомендациях KDIGO.

Среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) сердечно-сосудистые риски и смертность зависят от количества неконтролируемых факторов риска [6]. Для воздействия на эти факторы риска необходимо многофакторное вмешательство с модификацией образа жизни, включая поддержку в отказе от курения, диетические консультации, физическую активность и фармакологические вмешательства. Многофакторное вмешательство при СД2 замедляет развитие и прогрессирование диабетической болезни почек по сравнению с рекомендуемым в настоящее время лечением [7]. Кроме того, исследования у пациентов с СД2 и ранними стадиями ХБП продемонстрировано долгосрочное влияние многофакторного вмешательства на развитие микрососудистых и макрососудистых осложнений и на смертность [8, 9]. Мы наблюдали замедление прогрессирования ХБП при СД2 при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) и нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (НС-

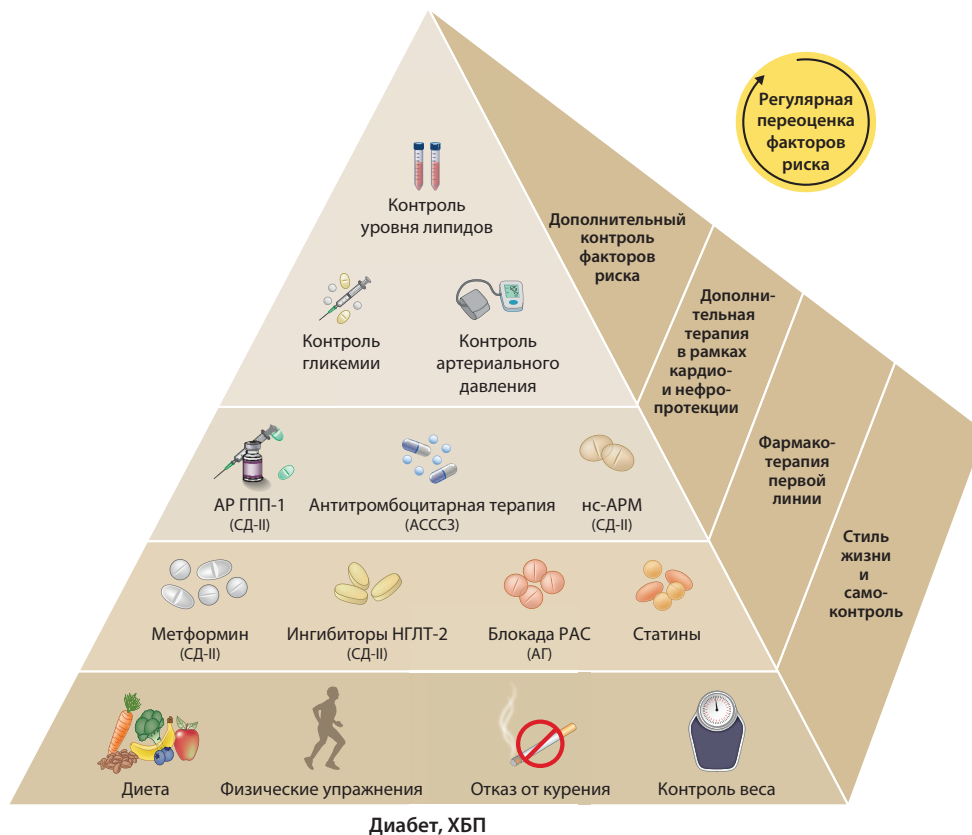


Рисунок 1 | Контроль факторов риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. При лечении лиц с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) следует применять комплексный подход для улучшения почечных и сердечно-сосудистых исходов. Этот подход должен включать в себя в качестве основы изменения образа жизни и самоконтроль для всех пациентов. На эту основу опираются медикаментозная терапия первой линии в соответствии с клинической характеристикой (в скобках), дополнительные препараты с доказанными кардио- и нефропротективными свойствами, назначаемые в соответствии с оценками остаточного риска, а также дополнительные вмешательства, необходимые для дальнейшего контроля факторов риска. Контроль гликемии основан на применении инсулина при сахарном диабете 1 типа (СД1) и комбинации метформина и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) при сахарном диабете 2 типа (СД2). Метформин можно назначать при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м², а терапию иНГЛТ2 следует начинать при рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м², и продолжать, при хорошей переносимости, вплоть до начала диализа или до трансплантации. Пациентам с альбуминурией и артериальной гипертензией (АГ) рекомендуется блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Статины рекомендованы всем пациентам с СД1 или СД2 и ХБП. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) являются предпочтительными сахароснижающими препаратами для пациентов с СД2, если иНГЛТ2 и метформина недостаточно для достижения целевых показателей гликемии, или при непереносимости иНГЛТ2 или метформина. Нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (НС-АРМ) может быть добавлен к терапии первой линии у пациентов с СД2 и высоким остаточным риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, о чем свидетельствует стойкая альбуминурия (>30 мг/г [>3 мг/ммоль]). Аспирин, как правило, следует применять на протяжении всей жизни для вторичной профилактики среди пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, и его можно рассмотреть для первичной профилактики среди пациентов с высоким риском атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССС3).

АРМ), что обсуждается в последующих разделах, а также с антагонистами рецепторов эндотелина. Продолжающиеся исследования могут открыть новые возможности [10].

Поскольку в настоящее время пациентам часто доступно множество эффективных вариантов лечения, инициирование и титрование комплексной помощи становится более сложным. Последовательность вмешательств должна быть индивидуальной в соответствии с индивидуальными значимыми клиническими потребностями каждого пациента. Для контроля гликемии при СД2 большинство руководств предлагают начинать с метформина, в то время как другие руководства советуют у пациентов

с ХБП или атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССС3) начинать с иНГЛТ2 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1), поскольку их нефро- и кардиопротективные эффекты лучше документированы.

Настоящее Руководство рекомендует использовать и метформин и иНГЛТ2 в качестве терапии первой линии у пациентов с СД2 и ХБП, если это позволяет рСКФ (Рисунки 1 и 2). Кроме того, многие препараты обладают гемодинамическими эффектами для снижения внутриклубочкового давления, включая ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), иНГЛТ2 и АМР. Логично вводить и титровать их последовательно, особенно

у пациентов с высоким риском острого повреждения почек из-за низкой рСКФ или из-за одновременного применения лекарств, которые могут способствовать гипоперфузии почек, например, мочегонных средств. Если и когда возникает потребность выстроить последовательность применения препаратов, критически важно обеспечить, чтобы все эффективные и показанные методы лечения применялись оперативно для получения максимальной пользы. Для достижения этой цели могут потребоваться частые контакты и помощь многопрофильной команды, как описано в Разделе 5.2.

Настоящее Руководство сосредоточило свое внимание на отдельных темах, по которым могут быть предоставлены рекомендации, основанные на доказательствах; оно не охватывает такие темы, как артериальное давление и регулирование уровня липидов, поскольку они рассматриваются в других Рекомен-

дациях KDIGO. Однако ведение пациентов с ХБП при сахарном диабете требует одновременного контроля множественных факторов риска, включая ориентацию на все упомянутые выше и представленные на Рисунках 1 и 2.

В целом, Руководство разработано для применения у широкой популяции пациентов с сахарным диабетом и ХБП. Рассматриваются как СД1, так и СД2, при необходимости подчеркиваются различия в подходе к лечению. Фармакологическая коррекция гликемии является одним из аспектов лечения, который существенно различается в зависимости от типа диабета; преимущества нестероидных АМР были продемонстрированы только при СД2 с ХБП. Препараты АР ГПП-1 также рекомендуются только для пациентов с СД2. Преимущества иНГЛТ2 были продемонстрированы у пациентов с ХБП с диабетом или без него; иНГЛТ2 не были оценены в исследова-

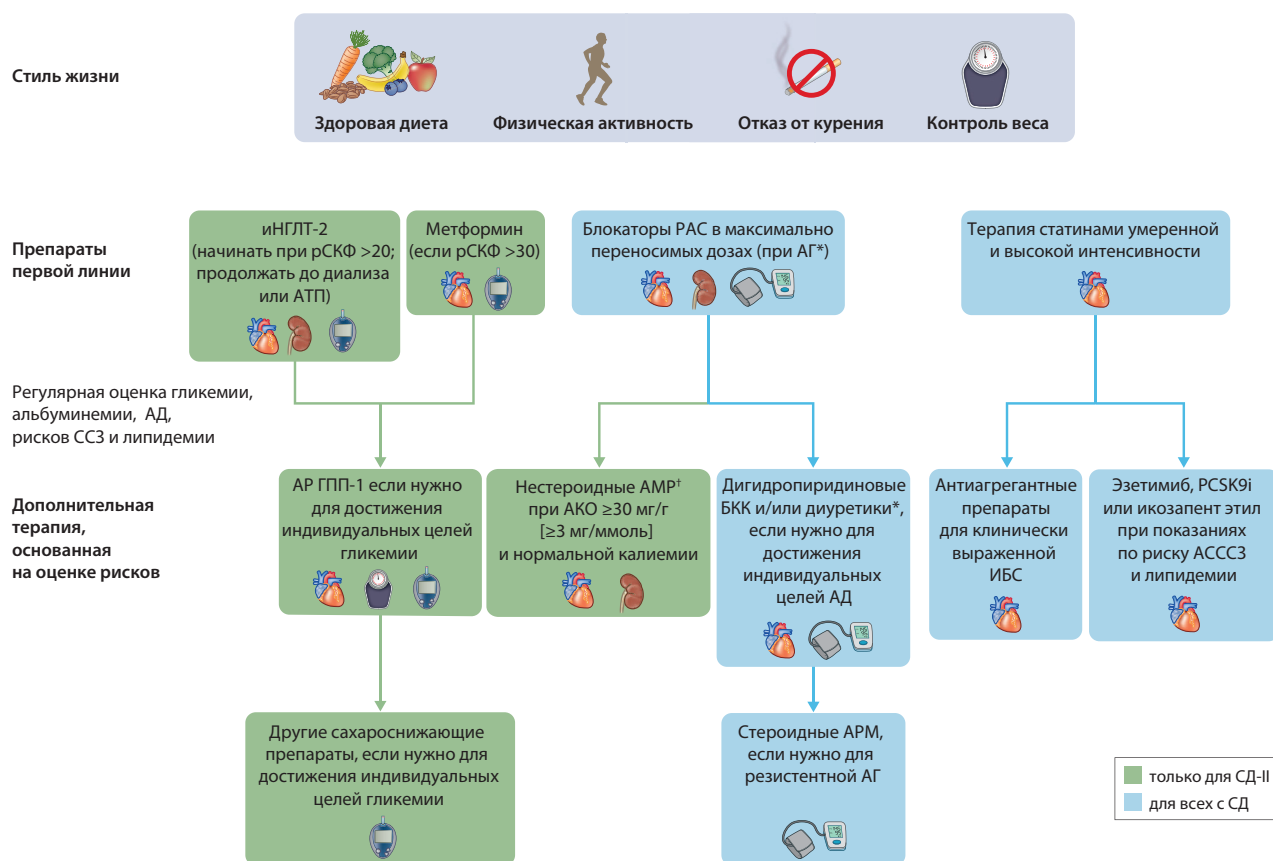


Рисунок 2 | Холистический подход к улучшению исходов у пациентов с диабетом и хронической болезнью почек. * Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) должны быть первой линией терапии артериальной гипертензии (АГ) при наличии альбуминурии, дополнительно также могут быть рассмотрены дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) или диуретики; для достижения целевого артериального давления (АД) часто необходимы все 3 класса препаратов. † Финеренон в настоящее время является единственным нестероидным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (НС-АМР) с доказанными клиническими преимуществами в отношении почек и сердечно-сосудистой системы. Представленные значки указывают на следующие преимущества: манжета с тонометром = снижение артериального давления; глюкометр = снижение уровня глюкозы; сердце = кардиопротекция; почки = нефропротекция; весы = контроль веса; АКО – отношение альбумина к креатинину в моче; АСССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АР ГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; PCSK9i – ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин/кексинового типа 9; РАС, ренин-ангиотензиновая система; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера-2; СД1, сахарный диабет 1 типа; СД2, сахарный диабет 2 типа.

ниях, изучавших исходы у пациентов с СД1, однако исследования показали некоторые перспективы, но также и некоторые риски для этой популяции. Имеется существенная разница в доказательной базе; поэтому в данное Руководство включены только основанные на доказательствах рекомендации в отношении фармакологических аспектов сахароснижающей терапии при СД2 и ХБП. По вопросам основанной на инсулине фармакологической сахароснижающей терапии при СД1, настоящие Рекомендации отсылают читателя к другим существующим рекомендациями диабетических организаций. И таким же образом Рабочая группа переадресует вопросы помощи пациентам со всеми степенями тяжести ХБП, пациентам с трансплантированной почкой и пациентам, получающим гемодиализ или перитонеальный диализ к действующими рекомендациями KDIGO. ХБП определяется как стойко повышенная экскреция альбумина с мочой (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), стойко сниженная рСКФ (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или и то и другое в течение более 3 месяцев в соответствии с действующими рекомендациями KDIGO.

Практический Совет 1.1.1: Пациентов с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) следует лечить с использованием комплексной стратегии для снижения рисков прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых заболеваний (Рисунки 1 и 2).

По мере ухудшения функций почек и снижения СКФ часто требуется коррекция типа и дозировок лекарственных препаратов. Кроме того, вопросы коррекции анемии, костных и минеральных нарушений, нарушений баланса жидкости и электролитов и, в конечном счете, проведения диализа и трансплантации становятся все более доминирующими. Поскольку эти темы охвачены в других Рекомендациях KDIGO, они не рассматриваются в настоящих Рекомендациях. Однако, насколько это возможно, предоставляется руководство по избранным темам, в частности, по мониторингу диабета, коррекции гликемии и использованию блокады РАС, а также в отношении факторов образа жизни при всех степенях тяжести ХБП.

Рекомендации по исследованиям

- Необходимы дополнительные исследования по вопросам предотвращения прогрессирования ХБП и ССЗ. В этих исследованиях необходимо было бы рассмотреть и вопрос о том, как наилучшим образом сочетать воздействия на факторы образа жизни и многочисленные новые методы лечения (такие как иНГЛТ2 и АМР) – по сравнению со стандартной медицинской помощью.
- Необходимы исследования для изучения того, как наилучшим образом начинать, комбинировать и титровать различные варианты лече-

ния, которые являются частью комплексной помощи.

- Преимущества новых методов лечения и многофакторного вмешательства должны быть протестированы в более широких популяциях пациентов с ХБП и диабетом, включая пациентов с СД1, пациентов, находящихся на диализе или перенесших трансплантацию почки.
- Следует начать исследования для оценки концепции прецизионной медицины при диабете и ХБП. Должен ли у всех пациентов использоваться одинаковый подход к ведению/лечению в рамках комплексной помощи, или его следует адаптировать на основе индивидуальных характеристик ХБП, типа диабета и профиля риска?
- Научные исследования по внедрению должны оценить способы улучшить распространение и внедрение методов лечения, основанных на доказательствах.

1.2 Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Раздел 1.2, включающий одну рекомендацию (1.2.1), применимую теперь к пациентам с сахарным диабетом как первого, так и второго типа, и семь (ранее – восемь) Практических Советов, почти не изменился: исключен Практический Совет 1.2.8 в отношении антагонистов минералокортикоидных рецепторов и соответствующая ему рекомендация по исследованиям, поскольку тема перенесена в Рекомендацию 1.4 (ранее не существовавшую). Перевод Раздела 1.2 см. в опубликованных Рекомендациях 2020 года (перевод А.Ю. Денисова)

1.3 Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2)

Раздел 1.3 перенесен из Главы 4: «Сахароснижающие терапия у пациентов с СД2 и ХБП» и существенно образом переработан. Перевод выполнен заново.

Пациенты с СД2 и ХБП подвергаются повышенному риску как сердечно-сосудистых событий, так и прогрессирования почечной недостаточности. Поэтому стратегии профилактического лечения, снижающие риск неблагоприятных как почечных, так и сердечно-сосудистых исходов, имеют первостепенное значение. Имеются существенные доказательства, подтверждающие, что иНГЛТ2 оказывают значительное нефро- и кардиопротективное действие у этих пациентов. Это было продемонстрировано в:

- (i) трёх крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в которых сообщалось об эффективности в отношении первичных сердечно-сосудистых исходов и вторичных почечных исходов у пациентов с СД2: Исследования Сердечно-сосудистых Исходов Эмпаглифло-

- зина/Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose (EMPA-REG), Исследование по Сердечно-сосудистой Оценке Канаглифлозина/CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) и Влияние Дапаглифлозина на Сердечно-сосудистые события/Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events [DECLARE-TIMI 58] [87-90]. Впоследствии было проведено ещё одно РКИ среди пациентов с СД2 и АСССЗ, в котором исходы в группе иНГЛТ2 были не хуже, чем в контроле, в том числе, среди пациентов с ХБП (Исследование Оценки Эффективности и Безопасности Эртуглифлозина и Сердечно-сосудистых Исходов/Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial [VERTIS CV] [91]).
- (ii) Мета-анализе этих трех исследований с оценкой сердечно-сосудистых исходов (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58), в котором пациенты были стратифицированы по подгруппам ХБП [92]; этот анализ был проведен до публикации исследования VERTIS CV.
- (iii) двух РКИ, в которые специально включались пациенты с ХБП, и которые были разработаны для оценки почечных исходов в качестве первичных, но также сообщали о сердечно-сосудистых исходах как вторичных (Клиническая Оценка Канаглифлозина и Почечных Конечных Точек при Диабете с Непропатией/Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation [CREDENCE] [93] и Дапаглифлозин и Профилактика Неблагоприятных Исходов при Хронической Болезни Почек/Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease [DAPA-SKD] [94]). Третье РКИ, Исследование Эмпаглифлозина для Защиты Сердца и Почек/Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin (EMPA-Kidney), также включало исключительно популяцию пациентов с ХБП для оценки комбинированного сердечно-почечного исхода, и было остановлено из-за очевидной эффективности, но полные результаты исследования еще не опубликованы [95]. Исследования DAPA-SKD и EMPA-KIDNEY включали пациентов как с СД2, так и без него.
- (iv) РКИ с сердечно-сосудистыми исходами в качестве первичных, в котором участвовали исключительно пациенты с диабетом и ХБП (Влияние Сотаглифлозина на Сердечно-сосудистые и Почечные События у Пациентов с Диабетом 2 Типа и Умеренным Повреждением Почек с Сердечно-сосудистым Риском/Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk [SCORED] [96]).
- (v) Мета-анализе четырех исследований (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58), оценивающих почечные исходы [97]; другом более позднем мета-анализе, оценивавшем сердечно-сосудистые и почечные исходы, который также включал VERTIS CV (всего 5 исследований) [98]; и еще одном мета-анализе [99], оценившем сердечно-сосудистые исходы в трех исследованиях, в которых включалась только популяция пациентов с ХБП (CREDENCE, DAPA-SKD и SCORED).
- (vi) Четырех РКИ, в которые были включены пациенты с сердечной недостаточностью, и оценивали сердечно-сосудистые исходы как первичные точки, но также сообщали о вторичных почечных исходах. В двух из этих исследований были включены взрослые пациенты с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (СНнФВ) с СД2 и без него Дапаглифлозин и Профилактика Неблагоприятных Исходов при Сердечной Недостаточности/Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure [DAPA-HF] [100] и Исследование Исходов для Эмпаглифлозина у Пациентов с Сердечной Недостаточностью и Сниженной Фракцией Выброса /Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction [EMPEROR-Reduced] [101]). В этих исследованиях также проведена стратификация по рСКФ (<60 и ≥60 мл/мин/1,73 м²) (Рисунок 5). В одно исследование были включены пациенты с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (СНвФВ) с СД2 и без него (Исследование Исходов для Эмпаглифлозина у Пациентов с Сердечной Недостаточностью и Сохраненной Фракцией Выброса/The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [EMPEROR-Preserved] [102]). В другое исследование были включены пациенты с диабетом с острой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса или без нее, и недавней госпитализацией – Влияние Сотаглифлозина на Сердечно-сосудистые События у Пациентов с Диабетом 2 Типа После Ухудшения Сердечной Недостаточности/Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure [SOLOIST-WHF] [103]).
- Ингибиторы НГЛТ2 снижают уровень глюкозы в крови за счет уменьшения канальцевой реабсорбции глюкозы. Они также оказывают мочегонное действие, так как индуцированная ими гликозурия приводит к осмотическому диурезу. Кроме того, иНГЛТ2, по-видимому, изменяют энергетический метаболизм, переходя от утилизации углеводов к кетогенезу. В предыдущем мета-анализе 45 РКИ иНГЛТ2 продемонстрировали умеренное снижение

	Исследования с первичными почечными исходами			Исследования с первичными сердечно-сосудистыми исходами		
	CREDESCENCE	DAPA-SKD	EMPA-KIDNEY	EMPA-REG	CANVAS	
Препарат	Канаглифлозин 100 мг 1 раз в день	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз в день	Эмпаглифлозин 100 мг 1 раз в день	Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг один раз в день	Канаглифлозин 100 мг, 300 мг 1 раз в день	
Общее количество участников	4401	4304	6609	7020	10142	
% с ССЗ	50	37,4	27	100	66	
Критерии рСКФ для включения (мл/мин/1,73 м²)	30-90	25-75	≥20- <45 или ≥45- <90	≥30	≥30	
Средняя рСКФ при включении (мл/мин/1,73 м²)	56	43	37,5	74	76	
% с рСКФ <60	59	88	нет информации [<45 : 5185 (78%); ≥ 45 : 1424 (22%)]	26	20	
АКО	Критерии: АКО >300-5000 мг/г [>30-500 мг/ммоль] Медиана АКО 927 мг/г [92,7 мг/ммоль]	АКО 200-5000 мг/г [20-500 мг/ммоль] Медиана АКО Дата: 965 мг/г [96,5 мг/ммоль]; Плацебо: 934 мг/г [93,4 мг/ммоль]	рСКФ ≥45- <90; АКО ≥200 мг/г [≥ 20 мг/ммоль] (или ПКО ≥300 мг/г [≥ 30 мг/ммоль]) Отсутствие критериев АКО для рСКФ ≥40- <45 Медиана АКО 412 мг/г [41,2 мг/ммоль]	Нет критериев АКО <30 мг/г [< 3 мг/ммоль] в 60%; 30-300 мг/г [3-30 мг/ммоль] в 30%; >300 мг/г [> 30 мг/ммоль] в 10%	Нет критериев Медиана АКО 12,3 мг/г [1,23 мг/ммоль]	
Последующее наблюдение (лет)	2,6	2,4	более 3	3,1	2,4	
Первичные исходы	Сочетание почечной недостаточности, удвоения Крс или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин	Первое снижение рСКФ на ≥50%, развитие почечной недостаточности или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин	Первое проявление сочетания прогрессирования заболевания почек (почечная недостаточность, устойчивое снижение рСКФ до <10 мл/мин/1,73 м ² , устойчивое снижение рСКФ ≥40% или почечная смерть) или сердечно-сосудистой смерти	МАСЕ	МАСЕ	
Результаты по сердечно-сосудистому исходу	СС-смерть, ИМ, инсульт: ОР: 0,80; 95%ДИ: 0,67-0,95; госпитализация по поводу СН: ОР: 0,61; 95%ДИ: 0,47-0,80	Вторичный составной исход: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН: ЧСС: 0,71; 95%ДИ: 0,55-0,92	Не сообщались	МАСЕ: ОР: 0,86; 95%ДИ: 0,74-0,99; госпитализация по поводу СН: ОР: 0,65; 95%ДИ: 0,50-0,85	МАСЕ: ОР: 0,86; 95%ДИ: 0,75-0,97; госпитализация по поводу СН: ОР: 0,67; 95%ДИ: 0,52-0,87	
Почечные исходы	Сочетание почечной недостаточности, удвоения Крс или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин	Первое снижение рСКФ на ≥50%, развитие почечной недостаточности или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин	Первое проявление почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ ≥40% или почечная смерть	Возникновение или ухудшение нефропатии (прогрессирование до тяжелой альбуминурии, удвоение Крс, начало ЗПТ или почечная смерть) и возникшая альбуминурия	Сочетание удвоения Крс, почечная недостаточность или смерть от почечных причин	
Результаты по почечному исходу	Первичный почечный исход: ОР: 0,70; 95%ДИ: 0,59-0,82	Первичный исход: ОР: 0,61; 95%ДИ: 0,5-0,72	[Исследование остановлено досрочно из-за положительных результатов]	Развитие/обострение нефропатии: 1,5 vs. 2,8 на 1000 пациенто-лет для канаглифлозина vs. плацебо [ОР: 0,61; 95%ДИ: 0,53-0,70]; Развитие альбуминурии: NS	Составной почечный исход: 1,5 vs. 2,8 на 1000 пациенто-лет для канаглифлозина vs. плацебо [ОР: 0,53; 95% ДИ: 0,33-0,84]	

Рисунок 5 | Сердечно-сосудистые и почечные исходы в исследованиях ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (ИНГЛТ2). АКО, соотношение альбумин-креатинин; ДИ, доверительный интервал; КлКр, клиренс креатинина; ССЗ, сердечно-сосудистое заболевание; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; СН, сердечная недостаточность; ОР, отношение рисков; ЗПТ, заместительная почечная терапия; МАСЕ, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ, инфаркт миокарда; NS, незначимо; ПКО, соотношение белок-креатинин; Крс, креатинин сыворотки; (см. продолжение)

Препарат	Исследования с первичными сердечно-сосудистыми исходами					Исследования с первичными исходами: сердечная недостаточность				
	DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV	SCORED	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced	SOLOIST	EMPEROR-Preserved	DELIVER		
Общее количество участников	17 160	8246	10 584	4744	3730	1222	5988	6263		
% с ССЗ	41	100	100	≥30	100	100	100	100		
Критерии рСКФ для включения (мл/мин/1,73 м ²)	КлКр ≥60, у 45% была рСКФ 60-90	Нет	25-60 мл/мин/1,73 м ²	≥30	>20	Нет	Нет	≥30		
Средняя рСКФ при включении (мл/мин/1,73 м ²)	85	76	44	66	62	50	61	Не сообщалось		
% с рСКФ <60	7,4	21,9	100	41	48	Нет	49,9	Нет		
АКО	АКО <30 мг/г [<3 мг/ммоль] у 69,1%, от ≥30 до ≤300 мг/г [≥3 мг/ммоль – ≤30 мг/ммоль] у 23,9% и > 300 мг/г [>30 мг/ммоль] у 6,9%	Нет	Нет критериев; АКО <30 мг/г [<3 мг/ммоль] у 35%; АКО 30–<300 мг/г [3–<30 мг/ммоль] у 34%; АКО ≥300 мг/г [≥30 мг/ммоль] у 31%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет		
Последующее наблюдение (лет)	4,2	3,5	1,3	1,5	1,3	0,76	22	Ожидается 2,25		
Первичный исход	1) MACE; 2) Комбинированная смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН	MACE	Смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу СН и срочный визит по поводу СН	Сердечно-сосудистая смерть или ухудшение СН	Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН	Смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу СН	Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН	Срок до первого из: смерть от ССЗ, госпитализация по поводу СН или срочный визит по СН		
Результаты по сердечно-сосудистому исходу	MACE: ОР: 0,93; 95%ДИ: 0,84-1,03; Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН: ОР: 0,83; 95%ДИ: 0,73-0,95	MACE: HR: 0,97; 95%ДИ: 0,85-1,11	Первичный исход: ОР: 0,74; 95%ДИ: 0,63-0,88	Первичный исход: ОР: 0,74; 95%ДИ: 0,65-0,85	Первичный исход: ОР: 0,75; 95%ДИ: 0,65-0,86	Первичный исход: ОР: 0,79; 95%ДИ: 0,69-0,90	Первичный исход: ОР: 0,67; 95%ДИ: 0,52-0,85	[Достижение первичной конечной точки]		
Почечный исход	Сочетание снижения рСКФ на ≥40% до <60 мл/мин/1,73 м ² , почечной недостаточности, смерти от ССЗ или почечной смерти	Сочетание почечной смерти, ЗПТ или удвоения Кр _c	Первое появление устойчивого снижения рСКФ ≥50% на ≥30 дней, длительный диализ, трансплантация почки или устойчивый уровень рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² в течение ≥30 дней	Сочетание ухудшения функции почек (устойчивое снижение рСКФ ≥40% или устойчивая рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² у пациентов с исходной рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ² или устойчивая рСКФ <10 мл/мин/1,73 м ² у пациентов с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)	Хронический диализ или пересадка почки или устойчивое снижение рСКФ ≥40% или устойчивая рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² у пациентов с исходной рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ² или устойчивая рСКФ <10 мл/мин/1,73 м ² у пациентов с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Не сообщалось	Составной почечный исход	Не сообщалось		
Результаты по почечному исходу	Составной почечный исход: ОР: 0,76; 95%ДИ: 0,67-0,87	Составной почечный исход: ОР: 0,81; 95%ДИ: 0,63-1,04	Составной почечный исход: ОР: 0,71; 95%ДИ: 0,46-1,08	Составной почечный исход: ОР: 0,71; 95%ДИ: 0,44-1,16	Составной почечный исход: ОР: 0,50; 95%ДИ: 0,32-0,77	не применимо	Составной почечный исход: ОР: 0,95; 95%ДИ: 0,73-1,24	Не сообщалось		

Рисунок 5 | (Продолжение)

уровня HbA1c (средняя разница 0,7%), снижение систолического артериального давления (4,5 мм рт.ст.) и массы тела (-1,8 кг) [104]. Однако, несмотря на относительно скромные, хотя и благоприятные, улучшения в отношении сердечно-сосудистых факторов риска, иНГЛТ2 продемонстрировали существенное снижение как совокупных сердечно-сосудистых исходов, так и совокупных почечных исходов. Польза для сердечно-сосудистой системы и почек, по-видимому, не зависит от снижения уровня глюкозы, что предполагает другие механизмы защиты органов, такие как снижение интрагломерулярного давления и гиперфльтрации в отдельных нефронах, способствующие сохранению экскреторной функции почек [105].

В исследованиях DAPA-CKD [94] и SCORED [96] участвовали пациенты с ХБП с снижением рСКФ вплоть до 25 мл/мин/1,73 м². В исследованиях EMPEROR-Reduced [101] и EMPEROR-Preserved [102], хотя и охватывающих не исключительно популяцию пациентов ХБП, допускалось включение пациентов с рСКФ сниженной до 20 мл/мин/1,73 м². Не было никаких свидетельств различия в эффекте препарата в зависимости от популяции (т.е. с или без сердечной недостаточности и по уровню СКФ). Исследование EMPA-Kidney, хотя оно еще не опубликовано, также включало пациентов с рСКФ сниженной до 20 мл/мин/1,73 м², и оно было досрочно прекращено из-за явных доказательств эффективности [95].

Примечание переводчиков. В ноябре 2022 результаты исследования EMPA-KIDNEY опубликованы¹. Исследование было разработано для оценки недостаточно изученных эффектов лечения эмпаглифлозином у широкого круга пациентов с ХБП, которые подвержены риску прогрессирования заболевания.

Рандомизированы 6609 пациентов с СКФ в диапазонах 20-45 мл/мин/1,73 м² и 45-90 мл/мин/1,73 м² с АКО ≥ 200 мг/г. Первичным исходом было сочетание прогрессирования заболевания почек (определяемого как терминальная стадия заболевания почек, устойчивое снижение рСКФ до <10 мл/мин/1,73 м², устойчивое снижение рСКФ на не менее чем 40% от исходного уровня или смерть от почечных причин) или смерть от сердечно-сосудистых причин. В течение двухлетнего наблюдения прогрессирование болезни почек или смерть от сердечно-сосудистых причин произошли у 432 из 3304 пациентов (13,1%) в группе эмпаглифлозина и у 558 из 3305 пациентов (16,9%) в группе плацебо (отношение рисков 0,72; 95% ДИ 0,64-0,82; p < 0,001). Результаты были одинаковы для подгрупп пациентов с диабетом и без него, а также в подгруппах, определенных в соответствии с диапазонами рСКФ (выше или ниже 45 мл/мин/1,73 м². Частота госпитализаций

по любой причине была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,78-0,95; p = 0,003), но не было существенных различий между группами в отношении комбинированного исхода: госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0% в группе эмпаглифлозина и у 4,6% в группе плацебо) или смерти от любой причины (у 4,5% и 5,1% соответственно). Частота серьезных нежелательных явлений была одинаковой в двух группах.

В настоящее время безопасность и эффективность начала терапии иНГЛТ2 у пациентов с рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м², реципиентов почечного трансплантата или у пациентов с СД1 не установлена и исследования продолжаются; они помогут уточнить наличие преимуществ терапии глифлозинами для почек и сердечно-сосудистой системы в этих подгруппах.

Рекомендация 1.3.1. Мы рекомендуем лечить пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² с помощью иНГЛТ2 (1А).

В этой рекомендации большое значение придается нефро- и кардиопротективному эффекту иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и ХБП, а меньшее значение придается стоимости и побочным эффектам этого класса препаратов. Рекомендация является убедительной, поскольку, по мнению Рабочей группы, все или почти все хорошо информированные пациенты предпочли бы получать лечение с помощью иНГЛТ2.

Ключевая информация

Соотношение пользы и вреда. Подробная информация об исходах сердечно-сосудистых, почечных и в отношении сердечной недостаточности приведена ниже.

Сердечно-сосудистые исходы. В исследовании EMPA-REG приняли участие более 7000 пациентов с СД2, исходным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) в диапазоне 7%-10%, наличием ССЗ (почти 100%) и с рСКФ не менее 30 мл/мин/1,73 м² [101]. Из них 1819 (25,9%) участников имели рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Участники были рандомизированы к назначению 10 или 25 мг эмпаглифлозина в сравнении с плацебо, медиана наблюдения составила 3,1 года. В общей группе эмпаглифлозин уменьшил риск больших сердечно-сосудистых событий/Major Adverse Cardiac Events (MACE) – три компонента: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркта миокарда или нефатальный ИНС-ульт) на 14% (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,74-0,99).

Среди участников EMPA-REG с рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² наблюдалась тенденция к улучшению первичного сердечно-сосудистого исхода, которая не была статистически значимой в этой подгруппе, но при этом не было свидетельств неоднородности

¹ EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4.

эффекта лечения между подгруппами рСКФ (р для взаимодействия = 0,20). В заранее спланированном анализе в исследовании EMPA-REG для подгруппы пациентов с ХБП, определяемым как рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или соотношение альбумин/креатинин (ОАК) >300 мг/г [>30 мг/ммоль], лечение эмпаглифлозином в сравнении с плацебо было связано со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,52-0,98), смертности от всех причин (ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,59-0,99) и госпитализации с сердечной недостаточностью (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,42-0,87) [106].

Программа CANVAS, которая объединила данные двух РКИ (CANVAS и CANVAS-R) включила более 10 000 пациентов с СД2, HbA1c от 7,0% до 10,5% и рСКФ не менее 30 мл/мин/1,73 м² [87]. Примерно у двух третей (66%) участников были выявлены ССЗ, а у 2039 (20,1%) – ХБП с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Участники были рандомизированы к терапии канаглифлозином 100 или 300 мг в день в сравнении с плацебо и наблюдались в среднем 2,4 года. Как и в EMPA-REG, иНГЛТ2 канаглифлозин также снижал MACE на 14% (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,75-0,97).

В анализе по подгруппам исследования CANVAS пациенты с рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² также получили преимущество в отношении первичного сердечно-сосудистого исхода – развития MACE (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,55-0,90), без свидетельств неоднородности эффекта лечения по уровням рСКФ (р для взаимодействия = 0,20).

В исследовании DECLARE-TIMI 58 приняли участие 17 160 пациентов с уровнем HbA1c 6,5%-12%. Только у 41% был установлен диагноз ССЗ; у остальных 59% были множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, таким образом, это было, в основном, исследование по первичной профилактике [89]. Хотя клиренс креатинина ≥60 мл/мин был критерием включения, у 1265 участников (7,4%) рСКФ была <60 мл/мин/1,73 м². Участники были рандомизированы к терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг в день в сравнении с плацебо, с медианой наблюдения 4,2 года. В целом, в этом исследовании дапаглифлозин не уступил контролю по своей первичной конечной точке безопасности в отношении MACE, но преимущество по исходам MACE не достигло статистической значимости. Однако дапаглифлозин действительно снижал риски по второй первичной точке эффективности: сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,73-0,95) [89]. Не было признаков гетерогенности эффекта по подгруппам рСКФ в отношении этого исхода (р для взаимодействия = 0,37) или в отношении исхода MACE (р для взаимодействия = 0,99).

В исследовании VERTIS CV приняли участие 8246 пациентов с СД2 и АСССЗ (у 22% участников была рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²); эртуглифлозин не уступил плацебо в отношении первичного исхода

(MACE – три компонента: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркта миокарда или нефатальный инсульт) [91]. Хотя наблюдалась тенденция к улучшению исходов по ключевой вторичной конечной точке – сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью, она не достигла статистической значимости (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,75-1,03). При стратификации по подгруппам ХБП не было выявлено значимого взаимодействия ни по первичным, ни по вторичным сердечно-сосудистым исходам.

В исследовании CREDENCE среди пациентов с СД2 с альбуминурической ХБП (первичные почечные исходы обсуждаются ниже) канаглифлозин снижал риск вторичных сердечно-сосудистых исходов – госпитализации по поводу сердечной недостаточности и развитие MACE на 39% (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,47-0,80) и на 20% (ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,67-0,95), соответственно [93].

В исследовании DAPA-CKD, в котором участвовали пациенты с альбуминурической ХБП с СД2 и без нее (первичные почечные исходы обсуждаются ниже), дапаглифлозин снижал риск вторичного сердечно-сосудистого исхода – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 29% (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,55-0,92) [94].

Исследование SCORED, в которое были включены пациенты с СД2 и ХБП, было прекращено досрочно из-за прекращения финансирования [96]. Первичная сердечно-сосудистая конечная точка была изменена в ходе исследования на совокупность сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций с сердечной недостаточности или срочных обращений по поводу сердечной недостаточности. Сотаглифлозин снизил риск этого первичного исхода на 26% (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,63-0,88); следует отметить, что сотаглифлозин также снизил риск исходной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций из-за сердечной недостаточности на 23% (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,66-0,91).

Количество участников с СД2 и ХБП (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²) и количество событий были относительно небольшими во всех этих исследованиях. Поэтому в мета-анализе 2019 года объединены данные 58 исследований программ EMPA-REG, CANVAS и DECLARE-TIMI и изучены сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП и без ХБП [92]. У участников этих исследований с рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м², иНГЛТ2 сходным образом снижали риски госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,60; 95% ДИ: 0,47-0,77) и MACE (ОР: 0,82; 95% ДИ: 0,70-0,95).

В другом мета-анализе изучались объединенные результаты трех исследований, в которых участвовала исключительно популяция пациентов с ХБП (CREDENCE, DAPA-CKD и SCORE); подтверждена польза иНГЛТ2 для снижения комбинированного

сердечно-сосудистого исхода – госпитализации из-за сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР: 0,73; 95% ДИ: 0,65-0,82) [99].

Сердечная недостаточность в качестве исхода.

В первоначальных исследованиях посвященных сердечно-сосудистым исходам при использовании иНГЛТ2 среди пациентов с СД2 наблюдалось значительное снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, которое было близким во всех трех исследованиях (EMPA REG, CANVAS и DECLARE-TIMI 58). Этот результат был также подтвержден в регистре реальной клинической практики, со обусловленным терапией иНГЛТ2 снижением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти, что отражает положительные результаты, наблюдаемые в РКИ [107]. За этим последовали специальные испытания иНГЛТ2 конкретно среди пациентов с сердечной недостаточностью.

В исследовании DAPA-HF приняли участие 4744 пациента с симптомами СНнФВ, определяемой как фракция выброса $\leq 40\%$, при рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (средняя рСКФ 66 мл/мин/1,73 м²), включая 55% пациентов без диабета [100]. В течение периода наблюдения с медианой 18,2 месяцев первичный исход – сердечно-сосудистая смерть, госпитализация с сердечной недостаточностью или срочное посещения врача по поводу сердечной недостаточности произошел у 16,3% в группе дапаглифлозина и у 21,2% в группе плацебо (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,65-0,85). Риск достижения первичной конечной точки был примерно одинаково снижен у пациентов с диабетом или без него, без эффекта гетерогенности по статусу диабета. Величина снижения риска также была близкой у пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,63-0,92) или < 60 мл/мин/1,73 м² (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,59-0,86). Эти находки побуждают предполагать потенциальную роль глифлозинов в улучшении сердечно-сосудистых исходов среди пациентов с ХБП и СНнФВ даже без диабета.

В исследовании EMPEROR-Reduced приняли участие 3730 пациентов с СНнФВ, определяемой как фракция выброса $\leq 40\%$, с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² (средняя рСКФ 62 мл/мин/1,73 м²), включая 50% пациентов с СД2 [101]. В течение срока наблюдения с медианой 16 месяцев достигнут первичный исход – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация с сердечной недостаточностью у 19,4% в группе эмпаглифлозина и у 24,7% в группе плацебо (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,65-0,86). Как видно из DAPA-HF, риск достижения первичного исхода был схожим образом снижен у пациентов как с диабетом и без него. Риск достижения первичного исхода при рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² составил ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,55-0,83, а при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,69-1,00. Также сообщалось о сниже-

нии риска композитного почечного исхода: ОР 0,50 (95% ДИ: 0,32-0,77).

Недавний мета-анализ исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced дополнительно выявил снижение риска композитного исхода – первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний: ОР: 0,72 (95% ДИ: 0,62-0,82) при рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и ОР: 0,77 (95% ДИ: 0,68-0,88) при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Также сообщалось о снижении риска достижения комбинированного почечного исхода ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,43-0,90 (P=0,013) [108].

В исследовании EMPEROR-Preserved приняли участие 5988 пациентов с СД2 или без него, с симптомами сердечной недостаточности II-IV класса и фракцией выброса $\geq 40\%$ [102]. Эмпаглифлозин, в сравнении с плацебо, снижал риск первичного исхода – сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 21% (ОР: 0,79; 95% ДИ: 0,69-0,90). И вновь, это преимущество было одинаковым среди пациентов с диабетом или без него. У 50% участников исследования рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м²; не было выявлено значимого влияния уровня рСКФ (≥ 60 против < 60 мл/мин/1,73 м²) на первичный сердечно-сосудистый исход.

В исследовании SOLOIST были включены пациенты с СД2, которые недавно были госпитализованы по поводу прогрессирования сердечной недостаточности (со сниженной фракцией выброса или без нее), из которых у 70% пациентов рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м² [103]. Первичным исходом была смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации и срочные визиты по поводу сердечной недостаточности (первое и последующие события). Исследование было прекращено досрочно, но сотаглифлозин снизил риск достижения первичного исхода на 33% (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,52-0,85). Не было выявлено существенного взаимодействия уровня рСКФ и эффекта глифлозина на снижение риска первичного исхода.

В продолжающемся исследовании III фазы Оценка Дапаглифлозина для Улучшения Жизни Пациентов с Сердечной Недостаточностью с Сохраненной Фракцией Выброса/Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure» [DELIVER] рандомизировали пациентов с сердечной недостаточностью со слегка сниженной или сохраненной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] $> 40\%$) с СД2 или без него к лечению дапаглифлозином в дозе 10 мг или плацебо. 5 мая 2022 года было объявлено, что исходы достигли статистически значимого и клинически значимого различия по первичной составной конечной точке – сердечно-сосудистая смерть или ухудшение сердечной недостаточности. Ожидается, что результаты будут опубликованы в 2022 году.

Примечание переводчиков. Действительно, в октябре и декабре 2022 были опубликованы первые две статьи по результатам исследования DELIVER.

В исследовании DELIVER [Оценка эффективности дапаглифлозина для улучшения жизни пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса] рандомизировали пациентов с функциональным классом II-IV по NYHA и фракцией выброса левого желудочка >40% в группы дапаглифлозин или плацебо на средний период наблюдения 2,3 года. Мы изучили результаты эффективности и безопасности по возрастным категориям (<55, 55-64, 65-74 и ≥75 лет) и по возрасту в качестве непрерывной функции. Среди 6263 рандомизированных пациентов (в возрасте 40-99 лет, средний возраст 71,7±9,6 лет) 2592 (41,4%) были старше 75 лет. Дапаглифлозин снижал риск первичного комбинированного исхода по сравнению с плацебо во всех возрастных категориях и во всем возрастном спектре в виде непрерывной функции. Аналогичные преимущества наблюдались раздельно для компонентов первичного исхода, также без существенной взаимосвязи между рандомизированным лечением и возрастной категорией. Нежелательные явления возникали чаще с увеличением возраста, но не было выявлено существенных различий в предопределенных показателях безопасности между пациентами, рандомизированными к дапаглифлозину и плацебо во всех возрастных категориях. Таким образом, дапаглифлозин снижал совокупный риск сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения сердечной недостаточности во всем возрастном диапазоне при неизменном профиле безопасности, в том числе среди традиционно недостаточно леченой пожилой группы пациентов ≥75 лет.² Уровень функции почек не был предметом анализа в этих публикациях, представлены лишь статистически значимо различающиеся средние значения по возрастным группам: 780±24; 69±19; 62±18; 55±16 (p<0,001)

Во второй публикации представлены результаты анализа по подгруппам в соответствии с уровнем контроля гликемии: диабет (HbA1c ≥6,5%, N=3150 пациентов), преддиабет (HbA1c 5,7÷<6,5%, N=1934) в сравнении с нормогликемией (HbA1c <5,7%, N=1175). Дапаглифлозин снижал риски достижения первичной конечной точки на 23% в группе нормогликемии (p=0,088), на 13% в группе преддиабета (p=0,21) и на 19% в группе СД2 (p=0,0077). Влияние дапаглифлозина на побочные эффекты, связанные с водным балансом и почечные или серьезные побочные эффекты не различалось по категориям гликемии.³

² Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail.* 2022 Oct;15(10):e010080. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.

³ Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Dec;10(12):869-881. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00308-4.

Почечные исходы. В исследовании EMPA-REG (эмплаглифлозин vs. плацебо) оценивали также заранее определенные почечные исходы – появление или ухудшение нефропатии, определяемое как прогрессирование до значительно повышенной альбуминурии (АКО >300 мг/г [>30 мг/ммоль]), удвоение суточного креатинина, сопровождающееся рСКФ ≤45 мл/мин на 1,73 м², начало заместительной почечной терапии, или смерть от почечных причин (т.н. «почечная смерть»). Этот исход – возникновение или ухудшение нефропатии был реже в группе эмпаглифлозина – 12,7% против 18,8% – с ОР 0,61 (95% ДИ: 0,53-0,70) [105].

В программе CANVAS (общая когорта, включая тех, у кого была исходная ХБП или ее не было), канаглифлозин показал почечные преимущества со снижением риска прогрессирования альбуминурии на 27% (ОР: 0,73; 95% ДИ: 0,67-0,79), и снижением риска комбинированного почечного исхода на 40% (снижение СКФ ≥40%, потребность с заместительной почечной терапией или смерть от почечных причин; ОР: 0,60; 95% ДИ: 0,47-0,77) [87]. В последующем сообщалось о дополнительных заранее определенных почечных исходах программы CANVAS [88]. Комбинированный почечный исход – удвоение суточного креатинина почечная недостаточность и смерть от почечных причин наблюдался у 1,5 против 2,8 на 1000 пациенто-лет в группах канаглифлозина и плацебо соответственно (ОР: 0,53; 95% ДИ: 0,33-0,84). Наблюдалось также снижение альбуминурии и замедление снижения рСКФ [88].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин vs. плацебо) наблюдалось относительное снижение абсолютного и относительного риска вторичного почечного исхода (сочетание ≥40% снижения рСКФ до <60 мл/мин на 1,73 м², почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти или смерти от почечных причин) на 1,3% и 24% соответственно: ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,67-0,87) [89]. В исследовании DAPA-HF вторичный исход – ухудшение функции почек (определяемое как устойчивое снижение рСКФ ≥50%, почечная недостаточность, или смерть от почечных причин) наблюдался у 1,2% пациентов в группе дапаглифлозина и у 1,6% в группе плацебо (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,44-1,16), что не было статистически значимо (p=0,17) [100,109]. Однако медиана наблюдения в исследовании DAPA-HF составила всего 8,2 месяцев, что не было достаточно для накопления почечных конечных точек.

Вышеупомянутый мета-анализ 2019 года объединил данные исследования EMPA-REG, программы CANVAS, и исследования DECLARE-TIMI 58, и был посвящен изучению почечных исходов у пациентов с ХБП и без ХБП [92]. У участников с рСКФ от 30 до <60 мл/мин на 1,73 м², иНГЛТ снижали риск неблагоприятного почечного исхода (сочетание ухудшения почечной недостаточности, почечную

недостаточность, или смерть от почечных причин); ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,51-0,89.

В исследовании VERTIS CV наблюдалась тенденция к улучшению вторичного почечного исхода, который представлял собой сочетание: смерть от почечных причин, заместительная почечная терапия, или удвоение сывороточного креатинина; но статистической значимости эффект не достиг (ОР: 0,81; 95% ДИ: 0,63-1,04) [91].

В вышеупомянутых исследованиях сердечно-сосудистых исходов, почечные события рассматривались как вторичные, и не были первоначально в центре внимания. В дальнейшем мета-анализ позволил предположить сопоставимые результаты в категориях подгрупп с более низкой почечной функцией, но также и некоторое уменьшение преимуществ для почек по мере ухудшения рСКФ, с наибольшим снижением у лиц с нормальной рСКФ [92].

Эти данные были в дальнейшем проверены в исследовании CREDENCE, которое явилось первым РКИ иНГЛТ2 специально нацеленным на первичные почечные исходы исключительно у пациентов с альбуминурической ХБП [93]. В исследование CREDENCE были включены пациенты с СД 2 (с HbA1c 6,5%-12,0%) и ХБП, определяемой как рСКФ 30-90 мл/мин на 1,73 м² с альбуминурией (АКО 300-5000 мг/г [30-500 мг/ммоль]), получавшие стандартную терапию максимально переносимыми дозами иАПФ или БРА. Половина пациентов имели ССЗ. Участники были рандомизированы к получению канаглифлозина 100 мг в сутки или плацебо и наблюдались в течение 2,6 лет, исследование было досрочно прекращено по причине явных преимуществ лечения по рекомендации Комитета по безопасности и мониторингу. Первичный почечный исход определялся как сочетание почечной недостаточности, удвоения сывороточного креатинина или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин. Первичный исход наблюдался у 43,2 и 61,2 на 1000 пациенто-лет в группах канаглифлозина и плацебо соответственно, что выразилось в 30-процентном относительном снижении частоты первичного почечного исхода на канаглифлозине (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,59-0,82). Даже для вторичного исхода (диализ, трансплантация почки или смерть от почечных причин), получены доказательства значительных преимуществ (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,54-0,97). Не было выявлено гетерогенности эффекта лечения между подгруппами, определяемыми по рСКФ и АКО (р-взаимодействия не были значительными).

DAPA-СКД было вторым исследованием иНГЛТ2 с первичным почечным исходом [94]. DAPA-СКД включило 4304 участников с СД2 или без него, рСКФ 25-75 мл/мин на 1,73 м² и АКО 200-5000 мг/г (20-500 мг/ммоль), и в нем оценивали первичный исход – устойчивое снижение рСКФ не менее чем на 50%, почечная недостаточность

или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин. При наблюдении с медианой срока 2,4 года, дапаглифлозин снижал частоту первичного почечного исхода на 39% (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,51-0,72). Результаты были одинаковыми у пациентов с СД2 и без него.

Исследование SCORED включало 10 584 участников с СД2 и ХБП (рСКФ от 25 до 60 мл/мин на 1,73 м²) и высоким риском ССЗ [96]. Как описано выше, первичная конечная точка была изменена уже в ходе исследования, которое было прекращено досрочно из-за недостатка финансирования. Вторичная композитная конечная точка – почечная недостаточность или устойчивое снижение рСКФ на 50% характеризовалась ОР 0,71 (95% ДИ: 0,46-1,08).

Помимо композитных почечных исходов, иНГЛТ2 обеспечивали меньшее ежегодное снижение рСКФ, уменьшение альбуминурии, или замедляли прогрессирование до тяжелой альбуминурии [88, 93, 105, 110]. Обновленный мета-анализ 2019 года объединил данные четырех основных РКИ иНГЛТ2, которые оценивали почечные исходы (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE, и DECLARE-TIMI 58) [97]. В этом анализе, включавшем почти 39 000 участников с СД2, было показано, что иНГЛТ2 значительно снижали риск диализа, трансплантации почки или смерти от почечных причин на 33% (Относительный риск: 0,67; 95% ДИ: 0,52-0,86). Было выявлено также снижение частоты почечной недостаточности и ОПП. Эти преимущества иНГЛТ2 в отношении почечных исходов наблюдались во всех подгруппах, определяемых по рСКФ [97], включая и пациентов с рСКФ 30-45 мл/мин на 1,73 м².

По данным регистра реальной клинической практики, после псевдо-рандомизации, начало терапии иНГЛТ2 было ассоциировано со снижением риска композитного почечного исхода (снижение рСКФ на 50% или почечная недостаточность) на 51% (ОР: 0,49; 95% ДИ: 0,35-0,67). Эти данные позволяют предположить, что преимущества для почек, наблюдаемые в клинических исследованиях, можно распространить на клиническую практику [111].

Следует отметить, что имеется еще одно РКИ, которое должно стать информативным. Исследование Защита Сердца и Почек с Помощью Эмпаглифлозина/Heart and Kidney Protection with Empagliflozin (EMPA-KIDNEY) (NCT03594110) включило пациентов с СД2 и без него и с ХБП с либо рСКФ от ≥ 20 до < 45 мл/мин на 1,73 м², либо с рСКФ от ≥ 45 до < 90 мл/мин на 1,73 м² и АКО ≥ 200 мг/г [≥ 20 мг/ммоль] [95]. По сравнению с предшествующими исследованиями ХБП, это исследование включало не-альбуминурическую ХБП и пациентов с рСКФ, сниженной до ≥ 20 мл/мин на 1,73 м². Первичный исход представлял собой комбинированный сердечно-почечный исход, определяемый как либо прогрессирование болезни почек (почечная недостаточность, устойчивое снижение

рСКФ до <10 мл/мин на $1,73$ м², смерть от почечных причин, или устойчивое снижение рСКФ на $\geq 40\%$ по сравнению с исходным на момент рандомизации) или сердечно-сосудистую смерть. Исследование было прекращено вследствие положительных результатов, и его результаты будут опубликованы в конце 2022 года.

Исследование опубликовано, см примечание выше.

Вред. Существует повышенный риск диабетического кетоацидоза, обусловленного иНГЛТ2; однако, как правило, это редкое событие при СД2, с частотой <1 случая на 1000 пациенто-лет по данным, опубликованным в предыдущем мета-анализе [92]. В исследовании CREDENCE этот показатель составил 2,2 против 0,2 на 1000 пациенто-лет для канаглифлозина по сравнению с плацебо [93].

В исследовании CANVAS, но не в исследовании CANVAS-R, наблюдалась более высокая частота переломов, приписываемых канаглифлозину [92]. Следует отметить, что в исследовании CREDENCE, в котором оценивали дозу канаглифлозина 100 мг/сутки, не было повышения частоты переломов [93].

Существует повышенный риск генитальных микотических инфекций, связанных с лечением иНГЛТ2 как у мужчин, так и у женщин; эти нежелательные эффекты последовательно выявляются во всех исследованиях. В исследовании CREDENCE, которое проводилось в популяции пациентов исключительно с СД2 и ХБП, это произошло у 2,27% пациентов, получавших канаглифлозин, по сравнению с 0,59% пациентов, получавших плацебо [93]. В большинстве случаев такие инфекции можно лечить с помощью местного противогрибкового средства [112]. Практика самообслуживания, такая как ежедневное промывание области гениталий водой после каждого мочеиспускания и перед сном, может снизить риск генитальных микотических инфекций.

Повышенный риск ампутаций нижних конечностей, наблюдавшийся при применении канаглифлозина в исследовании CANVAS [87], не был воспроизведен в исследовании CREDENCE [93], хотя в этом исследовании особое внимание уделялось уходу за ногами в целях профилактики. Этот риск ампутаций также не наблюдался при применении других иНГЛТ2 (эпаглифлозин и дапаглифлозин). Таким образом, остается неясным, был ли повышенный риск ампутации нижних конечностей в программе CANVAS обусловлен различиями испытуемых популяций или протоколов или случайным. Однако во время набора в исследование CREDENCE была внесена поправка, исключающая пациентов, находящихся под риском ампутаций. В исследовании DAPA-HF тяжелая гипогликемия, ампутации нижних конечностей и переломы возникали редко, и частота не различалась между двумя группами лечения [100]. Мета-анализы показали значительную гетероген-

ность между исследованиями, при этом повышенный риск ампутации ограничивался исследованием CANVAS, и не выявлялся в ассоциации с классом иНГЛТ2 в целом [113]. Данные наблюдательных исследований были неубедительными [114, 115]. Регулярный профилактический уход за ногами и адекватная гидратация могут снизить риск этих осложнений; требуется также соблюдать осторожность в отношении применения иНГЛТ2 у пациентов с ампутацией в анамнезе.

В исследовании DAPA СКД, где участвовали исключительно пациенты с ХБП, частота серьезных нежелательных явлений была одинаковой в группах дапаглифлозина и плацебо. У пациентов без СД2 не наблюдалось диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии.

В исследовании SCORED, где также участвовала исключительно популяция ХБП, диарея, генитальные микотические инфекции, дефицит жидкости и диабетический кетоацидоз чаще встречались при применении сотаглифлозина, чем плацебо. Следует отметить, что сотаглифлозин является уникальным средством, которое одновременно является ингибитором НГЛТ первого и второго типов. Кроме того, сотаглифлозин в настоящее время недоступен для коммерческого использования.

Качество доказательств. Общее качество доказательств высокое. Эта рекомендация основана на высококачественных данных, полученных в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с иНГЛТ2, в которые была включена подгруппа пациентов с ХБП с категориями скорости клубочковой фильтрации С1-С3Б (рСКФ ≥ 30 мл/мин/ $1,73$ м²), объединенный мета-анализ РКИ, включающий данные об эффективности для этой подгруппы ХБП. Было проведено 3 РКИ, в которых участвовали исключительно пациенты с ХБП, из которых в 2 первичным был комбинированный почечный исход (почечная недостаточность, стойкое снижение рСКФ до <10 мл/мин/ $1,73$ м², стойкое снижение рСКФ на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерть от почечных причин), а также сообщалось о вторичных сердечно-сосудистых исходах (смерть от сердечно-сосудистых причин). Одно дополнительное исследование (EMPA-KIDNEY) имело комбинированный сердечно-почечный исход, было досрочно остановлено из-за несомненной эффективности и будет вскоре опубликовано (см. выше). Исходя из этих данных, имеются доказательства среднего и высокого качества того, что лечение иНГЛТ2 уменьшает нежелательные последствия у пациентов с СД2 и ХБП, в частности снижает риск сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и замедляет прогрессирование ХБП до почечной недостаточности. Обновление Кокрейновского систематического обзора и мета-анализа 2018 года, проведенного Группой по сбору и анализу доказательств, выявило высококачествен-

ные доказательства для большинства критических и важных исходов, за исключением гипогликемии, требующей посторонней помощи, переломов и уровня HbA1c из-за неточности или ограничений исследования (Дополнительная таблица S6 [87, 89, 93, 96, 116-128]) [129].

- **Дизайн исследований:** Как уже обсуждалось, в настоящее время было проведено 4 РКИ [87, 89, 90, 93] и мета-анализ 4 этих исследований [97], которые подтвердили значительные преимущества иНГЛТ2 в отношении клинически значимых почечных исходов (начало ЗПТ или смерть от почечных причин), помимо просто протеинурии в качестве суррогатного маркера. Следует отметить, что в исследованиях CREDENCE и DAPA-SKD почечные исходы оценивались в качестве первичных [93, 94]. Кроме того, Группа сбора и анализа доказательств выявила 25 соответствующих РКИ в обновленном Кокрейновском систематическом обзоре [89, 91, 93, 96, 102, 103, 109, 116-128, 130-134].
- **Риск предвзятости** невелик, поскольку эти РКИ продемонстрировали хорошие сокрытие распределения пациентов по группам и адекватное заслепление с полным учетом большинства пациентов и событий в качестве исходов. В мета-анализе, проведенном Zelniker и соавт. [92] авторы обнаружили, что все 3 исследования соответствовали критериям низкого риска предвзятости, оцененным с помощью Кокрейновского инструмента для изучения риска предвзятости в РКИ. Обновленный Группой сбора и анализа доказательств Кокрейновский обзор выявил низкий риск предвзятости для большинства исходов, за исключением 4 исходов (переломы, диабетический кетоацидоз, генитальная инфекция, HbA1c), которые показали неясное заслепление исследователей, оценивающих результат, для большинства включенных исследований.
- **Согласованность исследований** – от умеренной до высокой, с неизменной пользой для почек во всех исследованиях и в группах с исходной рСКФ и альбуминурией [97]. Кроме того, обновленный Кокрейновский обзор не выявил опасений по поводу гетерогенности результатов [129].
- **Косвенность.** В исследованиях RCT непосредственно сравнивался эффект иНГЛТ2 в сравнении с плацебо, при этом другие потенциальные влияющие клинические переменные, как правило, хорошо распределены между группами лечения и контроля.
- **Точность** хорошая, поскольку в проведенных исследованиях участвовало большое количество пациентов с приемлемой частотой событий, и, соответственно, получены узкие доверительные интервалы. Обновленный Кокрейновский обзор выявил серьезную неточность для одного результата – гипогликемии, требующей помощи

третьей стороны – из-за небольшого числа событий, значительно меньшего требуемого оптимального объема информации (как правило, значение 300 событий, учитывая умеренный размер эффекта и исходные риски), что не позволило исключить минимально важные клинические различия [135].

- **Предвзятость публикаций:** Все опубликованные РКИ были зарегистрированы на clinicaltrials.gov. Кроме того, оценки воронкообразной диаграммы указывает на отсутствие оснований опасаться предвзятости публикации. Все исследования финансировались фармацевтической промышленностью, но с прозрачной отчетностью об участии спонсора в разработке и проведении исследования.

Ценности и предпочтения. Потенциальная польза от иНГЛТ2 с точки зрения сердечно-сосудистых исходов, сердечной недостаточности и почечных исходов была оценена как критически важная для пациентов. Например, пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или с высоким риском развития сердечной недостаточности могут особенно извлечь пользу из этого класса лекарств. Кроме того, пациенты, которые предпочитают пероральный препарат инъекционным, также отдали бы предпочтение лечению иНГЛТ2. Рабочая группа также пришла к выводу, что могут существовать специфические для пациента факторы, которые могут снизить предпочтение в отношении иНГЛТ2 у конкретных пациентов, таких как пациенты с повышенным риском развития дефицита жидкости, генитальных инфекций или ампутации нижних конечностей из-за изъязвлений стопы. Пациенты с инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе также могут не предпочесть этот класс лекарств.

Рабочая группа пришла к выводу, что почти все клинически соответствующие и хорошо информированные пациенты предпочли бы получать иНГЛТ2 для защиты почек и сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими методами лечения или его отсутствием. Пациенты с высоким риском побочных эффектов (таких как описанные выше) или те, для кого стоимость, отсутствие страховки или локальная недоступность являются проблемой, могут выбрать альтернативное лекарство.

Использование ресурсов и цены. Экономические модели показали, что использование иНГЛТ2 является экономически эффективной стратегией среди пациентов с СД2, основанной на его преимуществах для сердечно-сосудистой системы [136, 137]. Эти препараты, тем не менее, часто являются дорогостоящими для многих пациентов по сравнению с другими более дешевыми пероральными препаратами от диабета (в частности, сульфонилмочевинной), которые не имеют такого же уровня доказательств пользы для сердечно-сосудистой системы и почек. Однако более поздний анализ показал,

что экономическая эффективность в исследованиях сердечно-сосудистых исходов была в первую очередь обусловлена снижением затрат, связанных с прогрессированием ХБП и развитием почечной недостаточности. Согласно анализу, проведенному по материалам исследования DECLARE-TIMI 58, лечение дапаглифлозином увеличило продолжительность жизни с поправкой на качество/quality-adjusted life-years (*QALYs*) и обеспечило снижение затрат здравоохранения на уровне, который соответствовал пороговым значениям экономической эффективности в Великобритании, благодаря преимуществам для почек (64% прироста *QALYs*) [138]. Кроме того, анализ реальной клинической практики вместе с данными исследований сердечно-сосудистых исходов показал, что использование иНГЛТ2 было экономически эффективным в Соединенных Штатах, что также в первую очередь объясняется преимуществами для почек, хотя затраты на иНГЛТ2 были намного выше чем в Великобритании, Китае и Канаде [139].

Тем не менее, стоимость иНГЛТ2 для многих пациентов непомерно высока. В Соединенных Штатах получение возмещения или предварительной авторизации от страховых компаний для покрытия иНГЛТ2 накладывает неоправданное бремя на медицинских работников и пациентов. Существует неравенство в связи со страховым покрытием этого класса лекарств и способности отдельных пациентов платить по текущим ценам. Доступность препаратов также варьирует в зависимости от страны и региона. Таким образом, решения о назначении должны приниматься с учетом предпочтений каждого пациента относительно величины пользы и вреда, альтернатив лечения, доступности лекарств в стране и стоимости. В конечном счете, некоторые пациенты могут быть не в состоянии позволить себе эти лекарства, и им следует помочь в принятии обоснованных решений об альтернативах для лечения СД2 и ХБП.

Соображения по внедрению. Порог рСКФ для начала лечения иНГЛТ2 со временем изменился по мере того, как появляется все больше доказательств пользы и безопасности при более широком диапазоне рСКФ. Их применение у пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ в настоящее время широко изучены в РКИ. Пациенты с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ были включены в исследования EMPA-REG, CANVAS и CREDENCE [87, 90, 93], и эффективность и безопасность иНГЛТ2 в этих исследованиях были одинаковыми по всему диапазону рСКФ, как и альбуминурии, вплоть до этого порога. Испытания DAPA-CKD и SCORED включали пациентов с рСКФ до уровня ≥ 25 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ [94, 96]. Исследования EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, не включали популяцию ХБП и позволили включить в исследования участников с рСКФ вплоть до уровня ≥ 20 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ [101, 102]. Исследование EMPA-

KIDNEY, которое проведено исключительно на популяции с ХБП, также включило участников с рСКФ ≥ 20 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$.

В настоящее время существует несколько линий доказательств, демонстрирующих, что начало терапии иНГЛТ2 в диапазоне рСКФ 20-29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – это безопасно и выгодно. Прямые доказательства представлены испытаниями DAPA-CKD, SCORED, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, в которые были включены такие участники специально. Кроме того, *post hoc* анализ CREDENCE и DAPA-CKD показал, что участники, которые соответствовали критериям hСКФ при скрининге, но впоследствии имели более низкий стартовый уровень рСКФ перед рандомизацией (< 20 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ и < 25 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, соответственно) получили такие же благоприятные эффекты для почек, как пациенты с исходной рСКФ выше пороговых значений включения [140, 141]. Для включения в DAPA-CKD требовалась альбуминурия (≥ 200 мг/г), а в исследованиях EMPEROR требовался клинический диагноз сердечной недостаточности; таким образом, доказательства для начала иНГЛТ2 наиболее убедительны для диапазона рСКФ 20-29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, альбуминурии или сердечной недостаточности. Однако в рамках отдельных исследований по иНГЛТ2 и во всех вместе польза и вред иНГЛТ2 были подтверждены во всех подгруппах, определяемых по рСКФ, альбуминурии или наличием/отсутствием сердечной недостаточности, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иНГЛТ2 безопасны и оказывают нефро- и кардиопротективное действие у пациентов с этими специфическими характеристиками и без них. Поэтому мы рекомендуем лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ глифлозинами.

При анализе подгрупп проведенных исследований эффективность и безопасность были продемонстрированы независимо от возраста, пола и расы. Таким образом, эта рекомендация применима к пациентам всех возрастов и рас, а также обоюбого пола. Кроме того, эффективность и безопасность были продемонстрированы среди подгрупп со многими распространенными сопутствующими заболеваниями и независимо от сопутствующего применения, обычно используемых в этой популяции, включая ингибитор РАС. Следовательно, иНГЛТ2 может и должен быть добавлен в схему лечения пациентов с СД2 и ХБП, получающих ингибитор РАС. Однако долгосрочное наблюдение и дальнейший сбор данных реальной клинической практики необходимы для подтверждения эффективности и потенциального вреда в конкретных группах пациентов.

В частности, недостаточно доказательств, оценивающих эффективность и безопасность иНГЛТ2 среди пациентов с трансплантацией почки, которые могут быть более уязвимы к инфекциям из-за их иммуносупрессивных состояний; дальнейшие ис-

следования должны прояснить этот вопрос. Следовательно, эта рекомендация не распространяется на реципиентов трансплантата почки (см. Практический Совет 1.3.7).

Краткое описание препаратов иНГЛТ2 с доказанной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы, дозы, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США/Food and Drug Administration (FDA), и коррекция дозы, рекомендованная при ХБП, представлены на Рисунке 7.

Обоснование

Для пациентов с ХБП с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м², действующими Рекомендации KDIGO предложено использовать иНГЛТ2 для нефро- и кардиопротекции, и метформин по-прежнему используется для контроля уровня глюкозы у пациентов с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м². Рекомендация является убедительной из-за известных защитных эффектов для почек и/или сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2 и ХБП, как показано в высококачественных исследованиях, таких как EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, DAPA-CKD, SCORED, DAPA-HF, SOLOIST, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. Исследование VERTIS CV продемонстрировало, что иНГЛТ2 не хуже по эффективности и безопасности в сравнении с контролем. По заключению Рабочей Группы, почти все хорошо информированные пациенты предпочли бы получать это лечение, несмотря на риск развития диабетического кетоацидоза, микотических инфекций и осложнений на ногах.

На момент публикации Рекомендаций результаты исследования EMPA-KIDNEY еще не были опубликованы (*в настоящее время доступны, см. выше*). В ближайшее время KDIGO включит новые данные в мета-анализ, чтобы предоставить обновленные сводные оценки преимуществ и рисков иНГЛТ2.

Приоритетность терапии иНГЛТ2 у пациентов высокого риска, таких как пациенты с ХБП, согласуется с рекомендациями других профессиональных обществ, включая Американский колледж кардиологов/American College of Cardiology (ACC) [142], с совместным заявлением Американской диабетической ассоциации/American Diabetes Association (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета/European Association of the Study of Diabetes (EASD) [143] и совместными Рекомендациями Европейского общества кардиологов/European Society of Cardiology (ESC) и EASD [144]. В Заявлении ADA/EASD рекомендуется, чтобы пациенты с СД2, у которых установлены диагнозы ССЗ, ХБП или клиническая сердечная недостаточность, лечились иНГЛТ2 (или АРГПП-1) с доказанной пользой в отношении сердечно-сосудистой системы в рамках сахароснижающей терапии независимо от уровня HbA_{1c}, но с учетом специфических для пациента факторов [145-147].

В Рекомендациях отсутствует ясность относительно начала терапии для пациентов, еще не получивших сахароснижающие препараты. Большинство рекомендаций предполагают начальную терапию метформин, в то время как Рекомендации Европейского общества кардиологов рекомендует начальную терапию иНГЛТ2 для пациентов с высоким риском ССЗ. Действующие Рекомендации KDIGO предлагают использовать иНГЛТ2 для большинства пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² и метформин у пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м². Последовательность вмешательств должна быть индивидуальной для решения наиболее насущных индивидуальных клинических потребности (Раздел 1.1).

В Рекомендациях ESC 2019 года содержится рекомендация класса I по использованию иНГЛТ2 для пациентов с СД2 и ССЗ или с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском (который включает повреждение органов-мишеней, таких как почки при ХБП) [144]. Разница между рекомендацией ESC /EASD и действующими Рекомендациями KDIGO может быть обусловлена различными суждениями о важности популяций, изученная в ходе знаковых клинических испытаний. Таким образом, доказательства особенно убедительны для популяций, соответствующих таковым в исследованиях CREDENCE и DAPA-CKD (АКО >200 - 300 мг/г [>20 - 30 мг/ммоль] и рСКФ >25 - 30 и <75 - 90 мл/мин/1,73 м²). Напротив, в настоящее время доказанность пользы, наблюдаемой у пациентов с меньшей экскрецией альбумина, исходит из исследований сердечно-сосудистых исходов с вторичными почечными исходами; однако в EMPA-KIDNEY также были включены пациенты с ХБП без альбуминурии, и эти результаты испытания будут информативными после публикации (эта часть материалов к началу 2023 года еще не опубликована).

Эффективность и безопасность иНГЛТ2 не установлены при СД1. Использование иНГЛТ2 в США остается off label (намеренное применение вне инструкции по применению), поскольку FDA не одобрило его применение при СД1. Европейская комиссия одобрила дапаглифлозин и сотаглифлозин для использования при СД1 в качестве дополнения к инсулину в 2019 году. Однако производитель препарата дапаглифлозин в 2021 году отозвал показания для СД1, сославшись на опасения по поводу диабетического кетоацидоза. Дапаглифлозин остается одобренным для СД1 в Японии.

Практический Совет 1.3.1: Рекомендация по применению иНГЛТ2 предназначена для нефро- и кардиопротекции, и было показано, что они безопасны и полезны у пациентов с ХБП, даже без СД2. Таким образом, если пациенты уже полу-

чают лечение другими сахароснижающими средствами иНГЛТ2 можно добавить к текущей схеме лечения (Рисунок 6 [148]).

Для пациентов, уже получающих сахароснижающие препараты, иНГЛТ2 можно добавить к существующему режиму лечения. Риск гипогликемии низок при монотерапии иНГЛТ2, так как индуцированная препаратом глюкозурия уменьшается по мере нормализации уровня глюкозы в крови, но риск может быть повышен при одновременном применении этой терапии с другими препаратами, которые могут вызвать гипогликемию, такими как препараты сульфонилмочевины или инсулин [149, 150]. Режим лечения, возможно, потребуется скорректировать, если у пациента уровень HbA1c уже ниже целевого показателя лечения. Следует отметить, что применение иНГЛТ2 было изучено среди пациентов с ХБП без СД2 в исследованиях DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, или у пациентов с сердечной недостаточностью

(в исследованиях DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved), и не было выявлено каких-либо повышенных рисков тяжелой гипогликемии или диабетического кетоацидоза у пациентов без СД2.

В отношении пациентов, не достигших целевых показателей гликемии, см. Главу 4 о коррекции гипергликемии.

Практический Совет 1.3.2: При выборе препарата среди иНГЛТ2 следует отдавать предпочтение препаратам с документально подтвержденной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы и учитывать рСКФ.

На Рисунке 7 показаны текущие дозы, одобренные FDA. Поскольку иНГЛТ2 теперь показаны для нефро- и кардиопротекции, независимо от их сахароснижающего эффекта, инструкции по применению были изменены, чтобы отразить исследования, включавшие пациентов с рСКФ >20 мл/мин/1,73 м².



Рисунок 6 | Практический подход к назначению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП). * Протокол для острых состояний (при остром заболевании, больших физических нагрузках или употреблении алкоголя): временно воздержитесь от иНГЛТ2, продолжайте пить и есть (по возможности), чаще проверяйте уровень глюкозы и кетонов в крови и своевременно обращайтесь за медицинской помощью.

[†] Перипроцедурная/периоперационная помощь: информировать пациентов о риске диабетического кетоацидоза; воздержаться от иНГЛТ2 в день процедур в дневном стационаре и ограничить голодание до необходимого минимума; воздержаться от приема иНГЛТ2 по крайней мере за 2 дня до процедуры/хирургического вмешательства, требующего 1 или более дней пребывания в больнице и/или подготовки кишечника (что может потребовать увеличения приема других сахароснижающих препаратов в течение этого времени), измерить уровень глюкозы и кетонов в крови при поступлении в больницу (проводите запланированную процедуру/хирургическое вмешательство, если состояние пациента удовлетворительное и уровень кетонов <1,0 ммоль/л), возобновить прием иНГЛТ2 после процедуры/хирургического вмешательства только при нормальном ритме и объеме приема пищи и жидкости. Адаптировано из Zoungas S, de Boer I. SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:631-633 [148]. © 2021, Американское общество нефрологов. АКО – отношение альбумин-креатинин; ОПП – острое повреждение почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA1c – гликированный гемоглобин, СМ – препараты сульфонилмочевины.

Ингибитор НГЛТ2	Доза	Функция почек, подходящая для включения в основные РКИ	Показания, одобренные FDA
Дапаглифлозин	10 мг в день	рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ² в DAPA-CKD; рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² в DAPA-HF и DECLARE	рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ²
Эмпаглифлозин	10 мг в день (можно увеличить до 25 мг, если необходимо для контроля гликемии)	рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² в EMPA-REG; рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м ² в EMPEROR- Reduced и EMPEROR-Preserved	рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² при СД2 и ACCC3 для контроля гликемии; рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м ² при СН
Канаглифлозин	100 мг в день (максимальная доза 300 мг не рекомендована при ХБП)	рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² в CREDENCE	рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ²

Рисунок 7 | Ингибиторы ко-транспортера натрия и глюкозы-2 (иНГЛТ2) с установленными преимуществами для почек и сердечно-сосудистой системы и корректировкой дозы, одобренной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) (обратите внимание на возможные отличия в зависимости от страны). ACCC3, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХБП, хроническая болезнь почек; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СН, сердечная недостаточность; СД2, сахарный диабет 2 типа.

Практический Совет 1.3.3: Разумно воздерживаться от приема иНГЛТ2 на время длительного голодания, хирургического вмешательства или острого заболевания (когда пациенты более подвержены риску кетоза).

У пациентов с СД2 существует небольшой, но повышенный риск развития зугликемического диабетического кетоацидоза при приеме иНГЛТ2 (более подробную информацию см. в разделе о *Vprede* в Рекомендации 1.3.1).

Практический Совет 1.3.4: Если пациент подвержен риску гиповолемии, рассмотрите возможность снижения дозы тиазидового или петлевого диуретика перед началом лечения иНГЛТ2, сообщите пациентам о симптомах дефицита жидкости и низкого артериального давления, контролируйте общий объем жидкости в организме после начала приема препарата.

Ингибиторы НГЛТ2 вызывают начальный натрийурез с сопутствующим снижением веса. Это может способствовать одному из преимуществ этих препаратов, а именно устойчивому снижению риска госпитализации с сердечной недостаточностью. Однако существует теоретическая обеспокоенность по поводу развития дефицита объема жидкости и ОПП, особенно среди пациентов, получающих одновременно диуретики или имеющих неустойчивый баланс жидкости. Несмотря на это теоретическое беспокойство, клинические испытания показали, что частота ОПП снижается при применении иНГЛТ2 по сравнению с плацебо [97]. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при назначении иНГЛТ2 пациентам с неустойчивым балансом жидкости и высоким риском ОПП. Для таких пациентов разумным может быть снижение дозы диуретиков, и последующее наблюдение для контроля состояния объемов жидкости. У пожилых пациентов желательна адекватная гидратация.

Практический Совет 1.3.5: В начале лечения иНГЛТ2 может наблюдаться обратимое снижение рСКФ, которое, как правило, не является показанием к прекращению терапии.

Знаковые РКИ продемонстрировали обратимое снижение рСКФ у пациентов, получавших иНГЛТ2 [151]. Однако в целом применение иНГЛТ2 связано с нефропротективным эффектом со снижением альбуминурии, уменьшением прогрессирования до высокой альбуминурии и снижением риска ухудшения функции почек, заместительной почечной терапии или смерти от почечных причин. Объединенные результаты 4 крупных РКИ, в которых опубликованы результаты по почечным исходам, также продемонстрировали, что риск ОПП значительно ниже при лечении иНГЛТ2 [197]. Следовательно, незначительное начальное снижение рСКФ не требует прекращения приема иНГЛТ2.

Величина первоначального снижения рСКФ, которую следует рассматривать как клинически приемлемую, четко не определена. *Post hoc* анализ результатов EMPA-REG и CREDENCE показал, что снижение рСКФ на $\geq 10\%$ не было связано с повышением риска или снижением пользы эмпаглифлозина и канаглифлозина, соответственно, по сравнению со снижением рСКФ $< 10\%$ [152, 153]. В CREDENCE, снижение рСКФ на $\geq 30\%$ было необычным (4% участников, которым был назначен канаглифлозин), но было связано со слегка повышенным риском нежелательных явлений со стороны почек. Таким образом, следует терпимо относиться к острому снижению рСКФ на $\leq 30\%$ с началом терапии и не прекращать терапию преждевременно при остром снижении рСКФ в пределах этого диапазона. При снижении рСКФ более чем на 30% убедитесь, что у пациента нет гиповолемии (например, скорректируйте дозу диуретика), прекратите прием любых других нефротоксичных препаратов и оцените наличие альтернативных причин повреждения почек.

Практический Совет 1.3.6: После начала терапии иНГЛТ2 целесообразно её продолжать, даже если рСКФ падает ниже 20 мл/мин/1,73 м², если не проявляется непереносимость или не начата заместительная почечная терапия.

Протоколы нескольких РКИ, включая CRE-DENCE и DAPA-CKD, предусматривали продолжение приема исследуемого препарата (активного или плацебо), даже если наблюдаемая рСКФ упала ниже порога приемлемости, определенного для старта терапии. Поскольку эти протоколы обеспечивают доказательную базу для использования иНГЛТ2, разумно следовать тому же подходу в клинической практике. Имеется очень мало данных, оценивающих применение иНГЛТ2 у пациентов, получающих диализ, и глюкозурическое действие иНГЛТ2, вероятно, незначительно при такой степени почечной недостаточности. Следовательно, разумно прекратить прием иНГЛТ2 до начала заместительной почечной терапии.

Практический Совет 1.3.7: иНГЛТ2 не были должным образом изучены у реципиентов трансплантата почки, которые могут получить выгоду от лечения иНГЛТ2, но имеют подавленный иммунитет и потенциально подвержены повышенному риску инфекций; поэтому рекомендация по использованию иНГЛТ2 не распространяется на реципиентов трансплантата почки (см. Рекомендацию 1.3.1).

Рекомендации по исследованиям

- Исследования, сосредоточенные на оценке долгосрочной (>5 лет) безопасности и эффективности лечения иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и ХБП. Требуются продолжения наблюдение за безопасностью и постмаркетинговое наблюдение.
- Исследования, сосредоточенные на преимуществах лечения иНГЛТ2 для нефро- и кардиопротекции у пациентов с СД1.
- Исследования, направленные на решение вопроса, безопасно ли применение иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и ХБП5, и существуют ли у него клинические преимущества
- Исследования, направленные на решение вопроса, безопасно ли применение иНГЛТ2 у пациентов с СД2, которые являются реципиентами трансплантированной почки с высоким риском потери трансплантата, ССЗ и инфекции, и существуют ли клинические преимущества для такого применения.
- Исследования, изучающие безопасность и пользу иНГЛТ2 для пациентов с ХБП и рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² или получающих диализ.
- Анализ экономической эффективности стратегии приоритизации иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и ХБП, учитывая преимущества для сердечно-сосудистой системы и почек в сопоставлении

со стоимостью препарата и потенциальными побочными эффектами.

- Предстоящая работа по решению вопроса о том, как лучше внедрить эти алгоритмы лечения в клиническую практику и как повысить их доступность и охват в условиях ограниченных ресурсов.
- Исследования, изучающие осуществимость и барьеры для разработки программ по внедрению новых методов лечения, таких как иНГЛТ2, в клиническую практику.
- Исследования реальной клинической практики, изучающие результаты лечения пациентов в системы здравоохранения, которые включили иНГЛТ2 в алгоритм ведения пациентов с диабетом и болезнью почек.

1.4 Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Раздел 1.4 написан заново и, соответственно, переведен впервые и относится преимущественно к нестероидным антагонистам минералокортикоидных рецепторов.

Рекомендация 1.4.1: Мы предлагаем применять нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов с доказанной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², нормальным уровнем калия в сыворотке и альбуминурией (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), сохраняющейся несмотря на максимально переносимые дозировки ингибитора РАС (2А).

Эта рекомендация придает большое значение высококачественным доказательствам, полученным в исследованиях Финеренон для Замедления Почечной Недостаточности и Прогрессирования Заболевания при Диабетической Болезни Почки/Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) и Финеренон для Снижения Сердечно-сосудистой Заболеваемости и Смертности при Диабетической Болезни Почки/Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD), что финеренон в дополнение к лечению иАПФ или БРА, замедляет прогрессирующую потерю рСКФ и снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и альбуминурией. Она придает относительно меньшее значение отсутствию окончательных данных относительно добавления нестероидных АМР к иНГЛТ2 (текущий стандарт медицинской помощи), риску гиперкалиемии и контролю уровня калия во время лечения АМР, а также отсутствию данных наблюдений, оценивающих преимущества и риски вне условий клинических испытаний. По мнению Рабочей группы, большинство хорошо информированных пациентов, к которым обращается рекомендация,

хотели бы получать лечение НС-АМР, но многие этого не сделали бы.

Ключевая информация

Соотношение пользы и вреда. Клинические исследования продемонстрировали преимущества применения ингибиторов РАС для почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеваниями почек. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что блокада РАС приводит к неполному подавлению уровня альдостерона в сыворотке крови (феномен уклонения альдостерона), что дает возможность рассмотреть дополнительные варианты лечения для снижения остаточной альбуминурии и уменьшения фиброза почек [154]. Стероидные АМР, такие как спиронолактон и эплеренон, доказали свою пользу для сердечно-сосудистой системы у пациентов с сердечной недостаточностью, и полезны для лечения первичного гиперальдостеронизма и рефрактерной артериальной гипертензии [155-157]. Кроме того, стероидные АМР уменьшают альбуминурию [50]. Однако их влияние на прогрессирование болезни почек (снижение рСКФ или почечная недостаточность) не изучалось в более крупных исследованиях, и, следовательно, их польза для клинических почечных исходов остается неопределенной. Кроме того, применение стероидных АМР также увеличивает риск гиперкалиемии (в 2-3 раза) и остро повреждения почек (в 2 раза), а спиронолактон может вызвать гинекомастию [158]. Эти побочные эффекты наряду с сообщениями о более высокой частоте гиперкалиемии после публикации результатов исследования Рандомизированное Исследование по Оценке Альдактона/Randomized Aldactone Evaluation Study ограничило применение этих препаратов в группах высокого риска [159].

Новые нестероидные АМР (НС-АМР), такие как финеренон и эсаксеренон, более избирательны в отношении минералокортикоидных рецепторов и обеспечивают аналогичное снижение альбуминурии, но с меньшим риском гиперкалиемии [160, 161]. Недавно в 2 крупных клинических испытаниях были изучены эффекты финеренона на сердечно-сосудистую систему и почки у пациентов с СД2 и альбуминурией. В исследования были включены пациенты с уровнем калия в сыворотке крови менее 4,8 ммоль/л при скрининге. Исследование FIDELIO-DKD включало пациентов с (i) рСКФ 25-60 мл/мин/1,73 м², АКО 30 – <300 мг/г [3 – <30 мг/ммоль] и диабетической ретинопатией или (ii) АКО 300-5000 мг/г [30-500 мг/ммоль] и рСКФ 25-75 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 8). Все участники получали ингибитор РАС, титрованный до максимальной гипотензивной или максимально переносимой дозы. При применении финеренона частота первичных комбинированных исходов, включавших почечную недостаточность, устойчивое снижение рСКФ на 40% или смерть от почечных причин, сни-

зилась на 18% [162]. В то время как общая частота нежелательных явлений между группами финеренон и плацебо была сходной, прекращение приема исследуемого препарата, связанное с гиперкалиемией, произошло у 2,3% пациентов, принимавших финеренон (в сравнении с 0,9% в группе плацебо) [163].

В исследовании FIGARO-DKD были включены пациенты с АКО 30–<300 мг/г [3–<30 мг/ммоль] и рСКФ 25-90 мл/мин/1,73 м² или АКО 300-5000 мг/г [30-500 мг/ммоль] и рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 8) [164]. Риск первичного комбинированного сердечно-сосудистого исхода, который включал смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, был на 13% ниже. Вторичный комбинированный почечный исход, который включал почечную недостаточность, устойчивое снижение рСКФ по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере на 40% или смерть от почечных причин, достоверно не различался между группами финеренон и плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76-1,01). Прекращение исследования фиксировалось чаще среди тех, кто получал финеренон, чем плацебо (1,2% против 0,4%).

В заранее запланированном объединенном на уровне индивидуальных данных комбинированном анализе исследований FIDELIO и FIGARO (включавших суммарно более 13 000 участников) у пациентов, получавших финеренон, сердечно-сосудистый риск был ниже (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,78-0,95). Не было существенной гетерогенности в этом эффекте на сердечно-сосудистую систему в зависимости от каких-либо репортируемых исходных характеристик, включая исходное использование иНГЛТ2 (Р-неоднородность = 0,41; ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,40–<1,00 среди 877 участников, использовавших иНГЛТ2) или исходное использование АР ГПП-1 (р-неоднородность = 0,63; ОР: 0,79; 95% ДИ: 0,52-1,11 среди 944 участников, использовавших АР ГПП-1). У пациентов, получавших финеренон, также наблюдалась более низкая частота почечной недостаточности, снижения рСКФ на >57% или смерти от почечных причин (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,67-0,88) и более низкая частота почечной недостаточности, определяемой как начало хронического диализа или выполнение трансплантации почки (ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,64-0,99) [165].

Было показано, что другой НС-АМР, эсаксеренон, подобно финеренону также снижает экскрецию альбумина. Однако долгосрочные преимущества эсаксеренона для почек и сердечно-сосудистой системы не установлены, и одобрение эсаксеренона регулирующими органами не было повсеместным [161, 166]. Гиперкалиемия (калий >6,0 или 5,5 ммоль/л) наблюдалась у 9% исследуемой популяции, получавшей эсаксеренон.

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD
Препарат	Финеренон	Финеренон
Общее количество участников	5734	7437
% с ССЗ	45,4	44,7
Критерии рСКФ и АКО для включения	рСКФ 25–<60 мл/мин/1,73 м ² и АCR 30–<300 мг/г [3–<30 мг/ммоль] ИЛИ рСКФ 25–<75 мл/мин/1,73 м ² и АCR 300–5000 мг/г [30–500 мг/ммоль]	рСКФ 25–90 мл/мин/1,73 м ² и АCR 30–<300 мг/г [3–<30 мг/ммоль] ИЛИ рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² и АCR 300–5000 мг/г [30–500 мг/ммоль]
Средняя рСКФ при поступлении (мл/мин/1,73 м ²)	44	68
% с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	88,4	38,2
Медиана АКО при зачислении (мг/г [мг/ммоль])	850 [85,0]	309 [30,9]
% с АКО ≥300 мг/г (30 мг/ммоль)	87,5	50,7
Время наблюдения (медиана, лет)	2,6	3,4
Первичный исход	Комбинированный почечный исход: почечная недостаточность или устойчивое снижение рСКФ ≥40% или почечная смерть	Комбинированный сердечно-сосудистый исход: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу СН
Основной вторичный исход	Комбинированный сердечно-сосудистый исход: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу СН	Комбинированный почечный исход: почечная недостаточность или устойчивое снижение рСКФ ≥40% или почечная смерть
Результаты по комбинированному почечному исходу	ОР: 0,82; 95%ДИ: 0,73-0,93	ОР: 0,87; 95%ДИ: 0,76-1,01
Результаты по комбинированному сердечно-сосудистому исходу	ОР: 0,86; 95%ДИ: 0,75-0,99	ОР: 0,87; 95%ДИ: 0,76-0,98

Рисунок 8 | Сердечно-сосудистые и почечные исходы исследований финеренона. АКО, соотношение альбумин-креатинин; ДИ, доверительный интервал; ССЗ, сердечно-сосудистое заболевание; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; СН, сердечная недостаточность; ОР, отношение рисков; ИМ, инфаркт миокарда.

Качество доказательств. Общее качество доказательств было оценено на высоком уровне, поскольку НС-АМР продемонстрировали высококачественные доказательства пользы для критических комбинированных исходов *MACE* (4 компонента: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, инсульта или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), комбинированного почечного исхода и устойчивого снижения рСКФ на 57% или удвоения сывороточного креатинина, которые являются ключевыми для принятия клинических решений.

В РКИ, в которых сравнивались все АМР с плацебо/стандартом лечения (объединенные данные по нестероидным и стероидным АМР; Дополнительная Таблица S7 [50, 161, 162, 164, 166-175]), оценка качества доказательств была понижена в значительной степени из-за ограничений исследований по стероидным АМР. В РКИ, в которых сравнивались стероидные АМР с плацебо/стандартом лечения, качество доказательств было оценено как низкое или очень низкое для большинства критических исходов; оценка понижена из-за ограничений исследования и серьезной неточности. Каче-

ство доказательств было оценено как умеренное для гиперкалиемии (Дополнительная таблица S8 [50, 161, 166-170, 172-175]).

Обоснование качества доказательств для каждого исхода подробно изложено ниже и в Дополнительной Таблице S9 [161, 162, 164, 166-168, 171, 175]. РКИ, сравнивающие НС-АМР с плацебо/стандартным лечением не сообщали о заболеваниях периферических сосудов, достижении целевого уровня HbA1c, или рСКФ.

- **Дизайн исследований:** в целом, обновленный обзор доказательств выявил 27 РКИ по АМР, причем 5 РКИ, сравнивали НС-АМР с плацебо и/или стандартным лечением [162, 164, 166, 167, 175]. FIDELIO-DKD было крупным исследованием, построенным на почечных исходах, а FIGARO-DKD – на сердечно-сосудистых исходах, соответственно [162, 164].
- **Риск предвзятости** для НС-АМР низок. FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD были хорошо проведенными исследованиями без риска предвзятости, с соответствующим сокрытием распределения, заслеплением и учетом участников и конечных

событий. В отношении исходов, оцененных по небольшим исследованиям [166, 167, 175], методологические ограничения из-за неопределенности в отчетности о сокрытии распределения были очевидны.

- **Согласованность:** обновленный Кокрейновский обзор выявил обеспокоенность только по поводу гетерогенности результатов по гиперкалиемии (определяемой как $K \geq 6$ ммоль/л) с $I^2=70\%$. Однако направление эффекта остается постоянным, и оценка была понижена только на 1 уровень (серьезная несогласованность).
- **Косвенность:** В РКИ напрямую сравнивался эффект НС-АМР с плацебо, при этом другие потенциально влияющие клинические переменные, как правило, были хорошо распределены между лечебным и контрольным группами.
- **Точность:** для критических исходов *MACE* (4 компонента: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), комбинированного почечного исхода и устойчивого снижения рСКФ на 57% или удвоения сывороточного креатинина была продемонстрирована хорошая точность. Исходы – смертность от всех причин, почечная недостаточность и 4-компонентный *MACE* (инсульт, инфаркт миокарда) действительно указывали на пользу, но не исключали минимально значимое клинически различие и поэтому оценка была понижена на 1 уровень из-за серьезной неточности. В *FIDELITY* проведен мета-анализ данных отдельных пациентов и обнаружено, что в отношении почечной недостаточности не проявлялась та же неточность, что продемонстрирована в обновленном Кокрейновский обзор, проведенном Группой сбора и анализа доказательств [165].
- **Предвзятость публикаций:** все опубликованные РКИ были зарегистрированы на *clinicaltrials.gov*. Фармацевтическая промышленность финансировала все испытания. Прозрачная отчетность и адекватность проведенных исследований были очевидны во включенных испытаниях. Следовательно, не было никаких доказательств ненадлежащего влияния производителей на отчетность, протокол и анализ испытаний.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа пришла к выводу, что большинство хорошо информированных пациентов с СД2, у которых была стойкая альбуминурия и нормальный уровень калия в сыворотке крови, несмотря на прием максимально переносимой дозы ингибитора РАС и как правило, также иНГЛТ2, предпочли бы получать НС-АМР с доказанным нефро- и кардиопротективным действием. Замедление прогрессирования ХБП и снижение риска сердечно-сосудистых событий были признаны критически важными для пациентов. Факторы, которые могут повлиять на то, чтобы отдельные паци-

енты не выбрали бы лечение НС-АМР, включают отсутствие окончательных данных о пользе и рисках при добавлении к иНГЛТ2 (часть текущего стандарта лечения), ограниченная представленность пациентов с некоторыми характеристиками (например, с умеренной альбуминурией) в исследованиях *FIDELIO-DKD* и *FIGARO-DKD*, отсутствие подтверждающих данных о пользе и рисках в реальной клинической практике, и ограничение высококачественных данных одним препаратом в классе лекарств.

В период между началом и завершением исследований *FIDELIO-DKD* и *FIGARO-DKD* многочисленные тщательные клинические испытания продемонстрировали значительные преимущества иНГЛТ2 для почек и сердечно-сосудистой системы (Раздел 1.3 выше), и иНГЛТ2 стал признанным средством первой линии для лечения СД2 с ХБП [143, 155].

Критерии соответствия для исследований *FIDELIO-DKD* и *FIGARO-DKD* определяют популяцию, для которой в настоящее время настоятельно рекомендуется терапия иНГЛТ2, и Рабочая группа пришла к выводу, что почти все такие пациенты предпочли бы получить иНГЛТ2 (см. Ценности и предпочтения из Раздела 1.3 выше). Терапия иНГЛТ2 не требовалась для участия в исследованиях *FIDELIO-DKD* и *FIGARO-DKD*, что оставляет некоторую неопределенность в отношении преимуществ использования НС-АМР в дополнение к иНГЛТ2, хотя предварительный анализ показывает, что комбинированная терапия безопасна и эффективна (Практический Совет 1.4.2). Прямые сравнения терапии НС-АМР vs. иНГЛТ2 не проведены.

Пациенты с значительно повышенной альбуминурией ($АКО \geq 300$ мг/г [30 мг/ммоль]), которые подвержены высокому риску прогрессирования ХБП, и были лучше представлены в исследовании *FIDELIO-DKD*, могут несколько увеличивать склонность к выбору НС-АМР. Эта рекомендация также применима к лицам с СД2 и более низкими уровнями альбуминурии ($АКО 30-299$ мг/г [3-29,9 мг/ммоль]), которые представляют большую долю пациентов с СД2 с повышенным риском ССЗ, но с более низким риском прогрессирования ХБП [176-178]. Относительные и абсолютные преимущества НС-АМР менее очевидны для этой субпопуляции. Некоторые пациенты, которые соответствуют текущим критериям приемлемости уровня калия в сыворотке крови для НС-АМР (Практический Совет 1.4.3), но имеют в анамнезе тяжелую гиперкалиемию или сильно колеблющийся уровень калия в сыворотке крови, могут предпочесть избежать дополнительного риска гиперкалиемии.

Разрешения регулирующих органов на применение НС-АМР получены недавно или находятся на рассмотрении, и в настоящее время имеются ограниченные данные, подтверждающие преимущества и риски этого класса препаратов в обычной клини-

ческой практике. Только финеренон был тщательно оценен с точки зрения клинических исходов. Стоимость может представлять собой препятствие для некоторых пациентов, особенно при использовании в комбинации с другими назначенными препаратами, и формализованные оценки экономической эффективности пока недоступны.

Использование ресурсов и цены. На момент создания Рекомендаций (как и подготовки их перевода на русский язык) НС-АМР (финеренон – Kerendia) еще не были доступны во многих странах, и процесс получения регистрации в регулирующих органах продолжается. Следовательно, стоимость этих препаратов еще предстоит определить, но весьма вероятно, что как новые терапевтические средства они будут стоить значительно дороже, чем генерики. Стоимость НС-АМР может оказаться непомерно высокой, и поэтому их использование может иметь более низкий приоритет в условиях ограниченных ресурсов; тогда будут предприняты усилия по оптимизации использования менее дорогих средств. Мониторинг уровня калия во время лечения уже показан пациентам с ХБП, получающим иАПФ или БРА; повышенная частота гиперкалиемии может привести к увеличению расходов на здравоохранение из-за более частых посещений пациентов.

Соображения по внедрению. Нестероидные АМР были наиболее тщательно протестированы у пациентов с ХБП и СД2 с остаточным кардиоренальным риском, о чем свидетельствует альбуминурия (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), сохраняющаяся несмотря на стандартное лечение, включая максимально переносимую блокаду РАС, и поэтому рекомендуются для этой популяции. Пока что только финеренон продемонстрировал клинические преимущества для сердечно-сосудистой системы и почек. Нестероидные АМР могут вызывать гиперкалиемию, и терапевтические дозировки и мониторинг должны соответствовать клиническим исследованиям, как описано в Практическом Совете 1.4.3. Лечение не следует начинать, если уровень калия в сыворотке крови повышен (4,8 ммоль/л было пороговым значением при скрининге в исследованиях с финереноном, но согласно инструкции по применению, одобренной FDA, уровень калия в сыворотке крови не должен превышать 5 ммоль/л). В большинстве случаев с гиперкалиемией можно справиться с помощью перерыва в лечении продолжительностью 72 часа, поскольку препарат обладает коротким периодом полувыведения, и при необходимости могут быть применены общие меры по коррекции уровня калия, описанные в Практическом Совете 1.4.3.

В среднем, при применении финеренона по сравнению с плацебо наблюдалось лишь небольшое снижение систолического артериального давления (на 3 мм рт.ст.), и не было влияния на уровень HbA1c, не было увеличения частоты гипо- или гипергликемии и не было побочных эффектов со стороны по-

ловой системы вследствие специфичности к АМР [162, 164]. Положительные эффекты финеренона были схожими (отсутствие значительной гетерогенности) среди участников, которые исходно получали также лечение иНГЛТ2 или АР ГПП-1; потенциально при сочетании финеренона с иНГЛТ2 риск гиперкалиемии может быть ниже [165]. Это говорит о том, что препараты можно комбинировать, но рандомизированные исследования специально не проверяли, являются ли преимущества этих различных препаратов дополняющими. Стероидные и нестероидные АМР не следует комбинировать из-за риска гиперкалиемии. Стероидные АМР в настоящее время противопоказаны при беременности. При применении НС-АМР нет опыта ведения беременности или забеременевшим во время лечения, следует прекратить прием препарата.

Обоснование

Доказано, что добавление АМР к текущему стандарту лечения, включающему лечение иАПФ или БРА, является эффективной стратегией снижения альбуминурии у пациентов с диабетом и ХБП. Было показано, что стероидные АМР, спиронолактон и эплеренон, эффективно снижают альбуминурию, но данные, свидетельствующие о том, что эти АМР снижают риск клинических исходов, отсутствуют. Недавно разработанные НС-АМР, финеренон и этаксеренон, также снижают альбуминурию, а финеренон снизил риск почечных и сердечно-сосудистых исходов в двух ключевых исследованиях.

Практический Совет 1.4.1: Нестероидные АМР наиболее подходят пациентам с СД2, которые подвержены высокому риску прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, о чем свидетельствует стойкая альбуминурия, несмотря на другие стандартные методы лечения.

В исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD участвовали пациенты с СД2 и ХБП, которые на момент начала испытаний получали стандартное лечение, включавшее ингибиторы РАС и соответствующие препараты для контроля гликемии и артериального давления [162, 164]. Важно отметить, что в критерии включения в исследования входило наличие альбуминурии (АКО ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]) несмотря на проведение стандартного лечения. Известно, что пациенты с СД2 и альбуминурией подвержены высокому риску прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, а FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD показали, что финеренон снижает риск этих событий (особенно прогрессирования ХБП и сердечной недостаточности) у таких пациентов. Следовательно, наиболее логичным применением финеренона является лечение пациентов с высоким остаточным риском прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий, о чем свиде-

тельствует наличие альбуминурии (АКО ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]) несмотря на изменения образа жизни и медикаментозную терапию первой линии.

Практический Совет 1.4.2: Нестероидный АМР можно добавлять к ингибиторам РАС и иНГЛТ2 для лечения СД2 и ХБП.

Эта рекомендация предлагает использовать иНГЛТ2 при лечении пациентов с СД2 и ХБП, позиционируя иНГЛТ2 в качестве лекарственной терапии первой линии для предотвращения прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистые события независимо от гликемии (Рисунки 1 и 2). Эта рекомендация основана на многочисленных клинических исследованиях, которые в настоящее время предоставляют убедительные доказательства эффективности и безопасности (см. раздел "Соотношение пользы и вреда" для Рекомендации 1.3.1) и применима к большинству пациентов с СД2 и ХБП, для которых также рекомендуются НС-АМР. Ингибиторы НГЛТ2 не были стандартом лечения, когда были начаты исследования FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. Тем не менее, 877 участников исходно уже использовали иНГЛТ2, и сердечно-сосудистые эффекты финеренона по сравнению с плацебо, по-видимому, были по меньшей мере столь же благоприятными среди пациентов, использующих иНГЛТ2 в сравнении с не использующими [165]. Возможно также, что иНГЛТ2 могут снизить риск гиперкалиемии у пациентов, получающих одновременно ингибиторы РАС и НС-АМР [165]. Эти данные в сочетании с представлением о дополнительных механизмах действия предполагают, что преимущества иНГЛТ2 и финеренона могут быть аддитивными. Поэтому пациенты с СД2 и ХБП, которые лечатся как ингибиторами РАС, так и иНГЛТ2, и соответствуют критериям для назначения финеренона (включая остаточную альбуминурию и нормальный уровень калия в сыворотке крови), являются подходящими кандидатами для лечения финереноном

(Рисунок 2). Кроме того, финеренон может быть добавлен к терапии одними только ингибиторами РАС для пациентов, которые не переносят или не являются кандидатами для назначения иНГЛТ2 [163].

Практический Совет 1.4.3: Для снижения риска гиперкалиемии отбирайте пациентов с устойчиво нормальным содержанием калия в сыворотке крови и мониторьте концентрацию калия в сыворотке крови после начала терапии НС-АМР.

Известно, что АМР повышают концентрацию калия в сыворотке крови и увеличивают риск гиперкалиемии. Чтобы снизить этот риск, в исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD участвовали только пациенты с нормальной концентрацией калия в сыворотке крови (после максимизации дозы ингибиторов РАС), и применялся стандартизированный протокол мониторинга калия. Эти подходы позволили достичь приемлемой частоты гиперкалиемии с небольшим количеством сопутствующих серьезных побочных эффектов. В частности, в FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD протоколы исследований предписывали, чтобы концентрация калия в сыворотке крови была устойчиво $\leq 4,8$ ммоль/л в период скрининга. Хотя у некоторых участников на момент уровня калия в сыворотке крови был несколько выше (4,9-5,0 ммоль/л), отбор, в основном, основывался на концентрациях $\leq 4,8$ ммоль/л; соответственно, отбор пациентов в клинической практике должен быть сосредоточен на пациентах, которые устойчиво имеют целевые показатели уровня калия. В исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD уровень калия в сыворотке крови проверяли через один месяц после начала приема препарата, затем через 4 месяца после начала приема препарата, и каждые 4 месяца в последующем. Лечение финереноном продолжали при уровне калия в сыворотке $\leq 5,5$ ммоль/л. При содержании калия в сыворотке крови $>5,5$ ммоль/л прием препарата временно

$K^+ \leq 4,8$ ммоль/л

- Начать терапию финереноном
 - 10 мг в день при рСКФ 25-59 мл/мин на 1,73 м²
 - 20 мг в день при рСКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м²
- Контролируйте K^+ через 1 месяц после начала, а затем каждые 4 месяца
- Увеличьте дозу до 20 мг в день, если прием был по 10 мг в день
- Возобновите прием 10 мг в день, если ранее терапия прервана по поводу гиперкалиемии, и теперь $K^+ \leq 5,0$ ммоль/л

$K^+ 4,9-5,5$ ммоль/л

- Продолжать финеренон 10 мг или 20 мг в день
- Контролируйте K^+ каждые 4 месяца

$K^+ >5,5$ ммоль/л

- Прервите терапию финереноном
- Рассмотрите возможность коррективы диеты или сопутствующей терапии для смягчения гиперкалиемии
- Перепроверьте K^+
- Рассмотрите возможность повторного назначения, если/когда $K^+ \leq 5,0$ ммоль/л

Рисунок 9 | Мониторинг уровня калия в сыворотке крови во время лечения финереноном. Адаптировано из протоколов исследований «Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease» (FIDELIO-DKD) и «Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease» (FIGARO-DKD). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило начало терапии при $K^+ < 5,0$ ммоль/л. Этот показатель определяется дизайном испытания и инструкцией по применению, одобренной FDA, и может отличаться в других странах. Сывороточный креатинин/расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) следует контролировать одновременно с уровнем калия в сыворотке крови.

прекращали, и в течение 72 часов повторно проверяли содержание калия в сыворотке крови. Было разрешено использование диетических ограничений поступления калия и дополнительных препаратов, таких как диуретики и препараты, связывающие калий. Терапия финереноном возобновлялась, если и когда уровень калия возвращался к $\leq 5,0$ ммоль/л.

В реальной практике следует придерживаться аналогичного подхода к отбору и мониторингу пациентов при назначении НС-АМР, это повысит вероятность сохранения приемлемого профиля нежелательных явлений, наблюдавшегося в исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD (Рисунок 9).

Практический Совет 1.4.4: При выборе НС-АМР следует отдавать предпочтение препаратам с документально подтвержденной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время единственным НС-АМР, для которого были строго установлены долгосрочные клинические исходы, является финеренон. В исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD терапия финереноном начиналась с дозы 20 мг в день при $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м² или с дозы 10 мг в день при $\text{pСКФ} 25-59$ мл/мин/1,73 м² с увеличением дозы до 20 мг в день, если уровень калия в сыворотке крови оставался $\leq 4,8$ ммоль/л. Стероидные АМР не имеют документально подтвержденных клинических преимуществ для почек или сердечно-сосудистой системы, за исключением случаев, когда имеется сердечная недостаточность.

Практический Совет 1.4.5: Стероидные АМР следует использовать для лечения сердечной недостаточности, гиперальдостеронизма или рефрактерной артериальной гипертензии, но они могут вызвать гиперкалиемию или обратимое снижение клубочковой фильтрации, особенно у пациентов с низкой СКФ.

Стероидные АМР являются стандартом лечения сердечной недостаточности (особенно со сниженной фракцией выброса) и первичного гиперальдостеронизма [156, 157]. Стероидные АМР также полезны для снижения артериального давления при рефрактерной артериальной гипертензии [155]. Если стероидные АМР уже используются по одному из этих показаний, нет никаких доказательств того, что переход на НС-АМР улучшит результат, но добавление НС-АМР, вероятно, усилит побочные

эффекты, и этого делать не следует. Если пациент не получает ни стероидных, ни нестероидных АМР, но у него есть показания для обоих (например, СД2 с сердечной недостаточностью и альбуминурией на фоне терапии препаратами первой линии), выбор АМР должен основываться на наиболее значимых клинических показаниях. В настоящее время НС-АМР не могут быть заменой стероидных АМР при таких показаниях как сердечная недостаточность и гиперальдостеронизм.

Рекомендации по исследованиям

- Влияние АМР на прогрессирование ХБП и развитие почечной недостаточности, а также на ССЗ следует изучить у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. Следует также оценить вредное воздействие сверх-максимальных доз на гиперкалиемию, ОПП и гипотензию.
- Необходимы дополнительные данные о комбинировании АМР с другими эффективными классами препаратов, включая иНГЛТ2 и АР ГЛЛ-1.
- Необходимы исследования для изучения преимуществ и рисков АМР в дополнительных соответствующих популяциях, включая пациентов с СД2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой, пациентов с СД1 и ХБП, пациентов, перенесших трансплантацию почки, пациентов с ХБП, но без СД2 и диализных пациентов.
- Необходимы исследования для оценки сравнительного эффекта стероидных и НС-АМР, особенно для пациентов, которым оба класса препаратов могут быть показаны в силу множественных сопутствующих заболеваний (например, ХБП и сердечная недостаточность).
- Для подтверждения эффективности и безопасности применения НС-АМР необходимы исследования в реальной клинической практике за пределами клинических испытаний.
- Необходимо провести оценку экономической эффективности внедрения применения НС-АМР.

1.5 Отказ от курения

Раздел 1.5, включающий одну рекомендацию (1.5.1), практически не изменился: единственным дополнением является суждение о применимости этой рекомендации к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго типа. Перевод полного текста Раздела 1.5 см. в опубликованных Рекомендациях 2020 года (перевод А.Ю. Денисова).

Глава 2: Мониторинг гликемии и целевые показатели у пациентов с диабетом и ХБП

Глава 2, включающая Разделы 2.1 «Мониторинг гликемии» и 2.2 «Целевые уровни гликемии» практически не изменилась: единственным дополнением является суждение о применимости Рекомендации 2.1.1 к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго. Перевод полного текста Главы 2 см. в опубликованных Рекомендациях 2020 года (перевод А.Ю. Денисова).

Глава 3: Модификация образа жизни у пациентов с диабетом и ХБП

Глава 3, включающая Разделы 3.1 «Питание» и 3.2 «Физическая активность» практически не изменилась: единственным дополнением является суждение о применимости рекомендаций главы к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго. Перевод полного текста Главы 3 см. в опубликованных Рекомендациях 2020 года (перевод А.Ю. Денисова).

Глава 4: Сахароснижающая терапия у пациентов с диабетом 2 типа и ХБП

Глава 4 существенно изменилась, включая перенос полностью переработанного раздела «Ингибиторы Натрий-Глюкозного ко-Транспортера 2 типа (иНГЛТ2)» в первую главу и существенное дополнение раздела «Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АРГПП-1)»; изменения коснулись и раздела о Метформине. Перевод выполнен заново.

Практический Совет 4.1: Управление гликемией у пациентов с СД2 и ХБП должно включать в себя модификацию образа жизни, терапию первой линии метформином и ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2), а также дополнительную медикаментозную терапию для контроля гликемии по мере необходимости (Рисунок 23).

Коррекция образа жизни является краеугольным камнем ведения пациентов с СД2 и ХБП. Кроме того, метформин и иНГЛТ2 следует применять в комбинации в качестве терапии первой линии для большинства пациентов с подходящей рСКФ (Рисунки 23 и 25). Ингибиторы НГЛТ2 рекомендуются в рамках комплексного лечения пациентов с СД2 и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м², поскольку доказано, что они снижают риск прогрессирования ХБП и серьезных сердечно-сосудистых осложнений, особенно сердечной недостаточности (см. Раздел 1.3). Эти преимущества иНГЛТ2, по-видимому, не опосредованы гликемией. Тем не менее, иНГЛТ2 также снижают уровень глюкозы в крови, но при этом улучшение уровня HbA1c весьма скромное, и к тому же менее выражено при низкой рСКФ. Аналогич-

ным образом, метформин является эффективным, безопасным и недорогим препаратом для лечения СД2 первой линии, если рСКФ >30 мл/мин/1,73 м² (см. Раздел 4.1). Следовательно, комбинация метформина и иНГЛТ2 является логичной основой для контроля гликемии у подходящих пациентов с СД2. Дополнительные препараты, снижающие уровень глюкозы, могут быть добавлены к этой базовой лекарственной терапии по мере необходимости для достижения целевых показателей гликемии. АРГПП-1, как правило, предпочтительнее, поскольку они являются безопасными и эффективными сахароснижающими средствами даже при снижении рСКФ до 15 мл/мин/1,73 м², уменьшают риск развития ССЗ даже при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², снижают альбуминурию и могут замедлять снижение рСКФ. Эти рекомендации в значительной степени основаны на результатах недавних крупных РКИ, обобщенных на Рисунке 24 и подробно описанных в Разделах 1.3, 4.1 и 4.2.

Практический Совет 4.2: Большинство пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² выиграют от лечения как метформином, так и иНГЛТ2.

Как метформин (см. Раздел 4.1), так и препараты иНГЛТ2 (см. Раздел 1.3) являются предпочтительными сахароснижающими препаратами для пациентов с СД2, ХБП и подходящей рСКФ. И метформин, и иНГЛТ2 снижают риск развития осложнений диабета при низком риске развития гипогликемии. Доказано, что метформин является безопасной, эффективной и недорогой

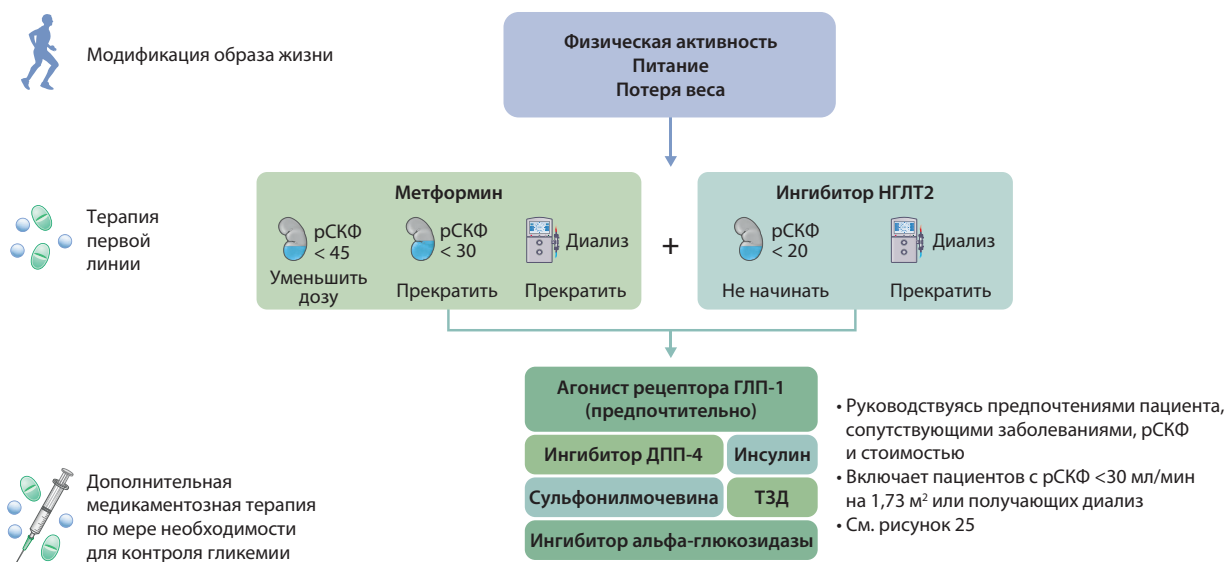


Рисунок 23 | Алгоритм лечения при выборе сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2 и ХБП. Значок *почки* указывает на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; мл/мин/1,73 м²); значок *диализного аппарата* указывает на диализ. ГЛП-1, глюкагоноподобный пептид-1; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; НГЛТ2, натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; СД2, диабет 2 типа; ТЗД, тиазолидиндион.

основой для контроля гликемии при СД2, с умеренными долгосрочными преимуществами для профилактики осложнений диабета. В сравнении с ним иНГЛТ2 оказывают более слабое влияние на уровень HbA1c, особенно при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², но очень значительно влияют на замедление прогрессирования ХБП и на сердечно-сосудистые события, особенно на сердечную недостаточность, что, по-видимому, не зависит от рСКФ [92, 97].

У большинства пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², метформин и иНГЛТ2 можно безопасно и эффективно использовать совместно. Метформин не следует применять для рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², тогда как иНГЛТ2 могут быть использованы у пациентов даже с низкой рСКФ (вплоть до 20 мл/мин/1,73 м²) для достижения преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы и почек в рамках комплексного лечения пациентов с ХБП. Большинство участников исследований иНГЛТ2 по сердечно-сосудистым исходам также получали метформин, и многим пациентам с СД2 требуется более одного сахароснижающего препарата для достижения целевых показателей гликемии. Комбинация метформина и иНГЛТ2 логична, поскольку они обладают разными механизмами действия, и ни один из них не несет повышенного риска гипогликемии. Даже когда целевые показатели гликемии при приеме метформина достигнуты, таким пациентам следует добавлять иНГЛТ2 для благоприятного влияния на прогрессирование ХБП и риск ССЗ (см. Раздел 1.3).

Для пациентов с СД2, ХБП и рСКФ 30 мл/мин/1,73 м², не получающих в настоящее время сахароснижающих препаратов (т.е. “наивных”

пациентов), нет высококачественных данных, сравнивающих начало сахароснижающей терапии в первую очередь с метформина или же с иНГЛТ2. Учитывая историческую роль метформина в качестве начального медикаментозного лечения СД2, а также тот факт, что большинство пациентов в исследованиях сердечно-сосудистых исходов, получавших иНГЛТ2, исходно получали метформин, логично для большинства пациентов начать терапию с метформина, предполагая, что вскоре после этого следует добавить иНГЛТ2. При назначении нескольких эффективных методов лечения крайне важно обеспечить своевременное наблюдение и разработать поэтапные планы, избегая инерционности лечения (см. Главу 1). Начальная комбинированная терапия также является разумным вариантом, когда возможно обучение и мониторинг множественных потенциальных побочных эффектов. Использование низких доз как иНГЛТ2, так и метформина может быть практическим подходом к коррекции гликемии, так как этот подход обеспечивает преимущества иНГЛТ2 для защиты почек и сердца (которые, по-видимому, не зависят от дозы) и минимизирует лекарственную нагрузку. Для пациентов, которые почти или совсем не нуждаются в фармакологических средствах для контроля гликемии, или которые не переносят метформин, лечение только иНГЛТ2 является разумным выбором для снижения риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.

Пациентам с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² следует назначать метформин, и отменять препарат, когда рСКФ падает ниже 30 мл/мин/1,73 м² для снижения риска лактатацидоза (Рисунок 23; Разделы 1.3 и 4.1) [143]. Ингибиторы НГЛТ2 можно назначать

Препарат	Исследование	Критерии отбора, связанные с почками	Первичный исход			Почечные исходы			Побочные эффекты
			Первичный исход	Влияние на первичный исход	Влияние на альбуминурию или комбинированный исход, включающий альбуминурию	Влияние на снижение СКФ*	Влияние на снижение СКФ*		
Ингибиторы НГЛТ2									
Эмпа-глифлозин	EMPA-REG OUTCOME	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↓	↓↓	↓↓	↓↓	Грибковые инфекции гениталий, ДКА	
	EMPEROR-Preserved EMPEROR-Reduced	нет критериев рСКФ >20 мл/мин/1,73 м ²	СС-смерть или госпитализация по СН	↓	NA NA	↔ ↓↓	↔ ↓↓	Инфекции гениталий и мочевого тракта, гипотония Инфекции генитального тракта	
Кана-глифлозин	CANVAS trials	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↓	↓↓	↓↓	↓↓	Грибковые инфекции гениталий, ДКА, ампутации	
	CREDESCENCE	АКО >300 мг/г [30 мг/ммоль] и рСКФ 30-90 мл/мин/1,73 м ²	Прогрессирование ХБП†	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	Грибковые инфекции гениталий, ДКА	
Дапа-глифлозин	DECLARE-TIMI 58	КлКр ≥60 мл/мин	Двойной первичный исход: (МАСЕ) и (госпитализация по СН или СС-смерть) [§]	↔/↓	↓↓	↓↓	↓↓	Грибковые инфекции гениталий, ДКА	
	DAPA-CKD	рСКФ 25-75 мл/мин/1,73 м ²	50% снижение рСКФ или почечная недостаточность или смерть почечная или от СС-причин	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	Дефицит жидкости	
	DAPA-HF	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	СС-смерть или ухудшение СН	↓	NA	↔	↔	Ничего примечательного	
Эрту-глифлозин	VERTIS CV	нет критериев	МАСЕ	↔	NA	↔	↔	Инфекции гениталий и мочевого тракта	
Сота-глифлозин	SCORED	рСКФ 25-60 мл/мин/1,73 м ²	СС-смерть, госпитализация или срочный визит по СН	↓	NA	↔	↔	ДКА, ЖКТ, грибковые инфекции гениталий, дефицит жидкости	
	SOLOIST			↓↓	NA	NA	NA	Тяжелая гипогликемия	
Агонисты рецепторов ГПП-1									
Ликсисенатид	ELIXA	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↔	↓	↔	↔	Ничего примечательного	
Лираглутид	LEADER	рСКФ ≥15 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↓	↓	↔	↔	ЖКТ	
Семаглутид [§]	SUSTAIN-6	Исключены пациенты на диализе	МАСЕ	↓	↓↓	NA	NA	ЖКТ	
	PIONEER 6	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↔	NA	NA	NA	ЖКТ	
Эксенатид	EXSCEL	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↔	↔	↔	↔	Ничего примечательного	
Альбиглутид	HARMONY	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↓	↔	NA	NA	Реакции в месте инъекций	
Дулаглутид	REWIND	рСКФ ≥15 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↓	↓	↔	↔	ЖКТ	
Эфпегленатид	AMPLITUDE-O	рСКФ 25-59,9 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ	↓	↓↓	↔	↔	ЖКТ	
Ингибиторы ДПП-4									
Саксаглиптин	SAVOR-TIMI 53	рСКФ ≥15 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ					СН, любые гипогликемии также более типичны	
Алоглиптин	EXAMINE	Исключены пациенты на диализе	МАСЕ					Ничего примечательного	
Ситаглиптин	TECOS	рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²	МАСЕ					Ничего примечательного	
Линаглиптин	CARMELINA	рСКФ ≥15 мл/мин/1,73 м ²	Прогрессирование ХБП†					Ничего примечательного	

Рисунок 24 | Обзор отдельных крупных плацебо-контролируемых клинических исследований, оценивающих пользу и вред ингибиторов НГЛТ2, агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4. АКО, альбумин-креатининовое отношение; ГПП-1, глюкагоноподобный пептид-1; СН, сердечная недостаточность; ДКА, диабетический кетоацидоз; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; ЖКС, желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота и рвота); КлКр, клиренс креатинина; NA, данные не опубликованы; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; МАСЕ, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (3 компонента), с госпитализацией или без нее при неустойчивой стенокардии (4 компонента); СС, сердечно-сосудистая; ХБП, хроническая болезнь почек; иНГЛТ2, натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа. ↔ существенной разницы нет. ↓ значительное снижение риска, с оценкой отношения рисков (ОР) >0,7 и 95% доверительным интервалом (ДИ), не перекрывающим 1. ↓↓ значительное снижение риска, с оценкой ОР ≤0,7 и 95% доверительным интервалом, не перекрывающим 1. * различие комбинированные исходы, которые включают потерю рСКФ, почечную недостаточность и связанные с ними исходы. † Прогрессирование ХБП определялось в исследовании CREDESCENCE как удвоение уровня сывороточного креатинина, почечная недостаточность или смерть от почечных или сердечно-сосудистых заболеваний, а в исследовании CARMELINA – как снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или почечная смерть; ‡ DECLARE-TIMI 58 двойной первичный исход; § DECLAIRE-TIMI 58 двойной первичный исход – госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или смерть от СС3. § SUSTAIN-6; иНГЛТ2, натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; иНГЛТ2, натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа; иНГЛТ2, натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа.

пациентам с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² (см. Раздел 1.3). Для пациентов, у которых рСКФ впоследствии опускается ниже этих пороговых для инициации терапии значений, лечение иНГЛТ2 можно продолжать вплоть до начала заместительной почечной терапии в соответствии с подходом, изученным в исследованиях CREDENCE и DAPA-CKD [93, 94].

Практический Совет 4.3: Предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, рСКФ и стоимость должны определять выбор дополнительных препаратов для контроля гликемии, когда это необходимо; более предпочтительными являются агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) (Рисунок 25).

Некоторые пациенты с СД2 не достигнут целевых показателей гликемии с помощью коррекции образа жизни, метформина и иНГЛТ2, или они не смогут использовать эти вмешательства из-за непереносимости, низкой рСКФ или других ограничений. В этих ситуациях, вероятно, понадобятся

сахароснижающие средства, отличные от метформина и иНГЛТ2. Предпочтительнее, как правило, АР ГПП-1 из-за продемонстрированных преимуществ для сердечно-сосудистой системы, особенно среди пациентов с установленным АСССЗ, даже при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [346], а также их преимуществ в снижении альбуминурии и замедлении снижения рСКФ (см. Раздел 4.3) [346, 347]. Другие классы сахароснижающих средств также могут быть использованы с учетом связанных с пациентами факторов, подробно представленных на Рисунке 25. Ингибиторы DPP-4 снижают уровень глюкозы в крови с незначительным риском гипогликемии, но не улучшают почечные или сердечно-сосудистые исходы, и не должны использоваться в комбинации с АР ГПП-1 [348]. Все препараты, снижающие уровень глюкозы, следует подбирать и дозировать в соответствии с уровнем рСКФ [349]. Например, следует избегать препаратов сульфонилмочевины длительного действия или выводимых почками при низкой рСКФ [349].

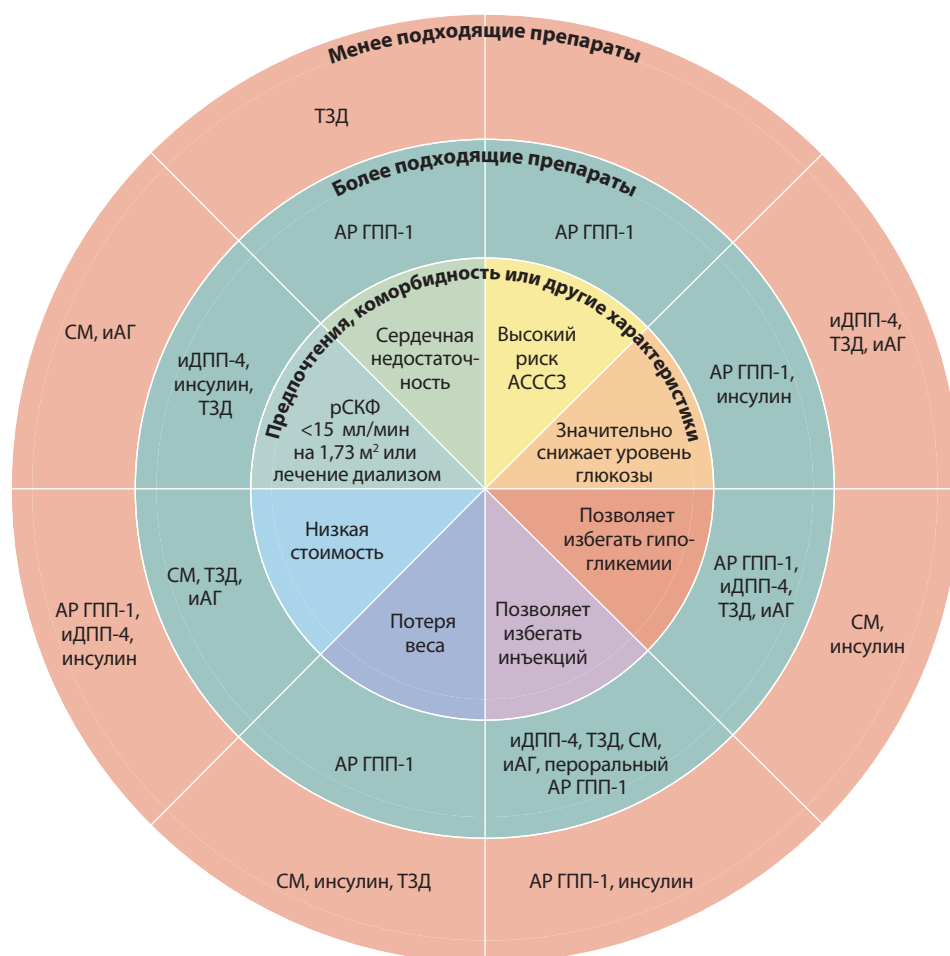


Рисунок 25 | Факторы, связанные с пациентом и влияющие на выбор иных сахароснижающих препаратов, кроме иНГЛТ2 и метформина, при СД2 и ХБП. АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; АСССЗ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; иАГ, ингибитор альфа-глюкозидазы; иДПП-4, ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного ко транспортера 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2, диабет 2 типа; СМ, сульфонилмочевина; ТЗД, тиазолидинион; ХБП, хроническая болезнь почек.

4.1 Метформин

Рекомендация 4.1.1: Мы рекомендуем лечение пациентов с СД2 и ХБП при рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² метформином (1В).

Эта рекомендация высоко оценивает эффективность метформина в снижении уровня HbA1c, его широкую доступность и низкую цену, его хороший профиль безопасности и его потенциальные преимущества в предотвращении увеличения веса и защиты сердечно-сосудистой системы в дополнение к цели назначения. Рекомендация придает низкое значение отсутствию доказательств того, что метформин оказывает какие-либо защитное действие на почки или снижает смертность в популяции.

Ключевая информация

Соотношение пользы и вреда. Метформин является эффективным сахароснижающим средством; было показано, что он эффективен в снижении уровня HbA1c у пациентов с СД2, при низком риске развития гипогликемии как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП. Проспективное Исследование Диабета в Великобритании/United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показало, что у пациентов с ожирением монотерапия метформином привела к аналогичному снижению уровней HbA1c и глюкозы в плазме крови натощак с меньшим риском гипогликемии по сравнению с препаратами сульфонилмочевины или инсулином [350]. Более того, систематический обзор продемонстрировал, что метформин в режиме монотерапии давал сопоставимые результаты в отношении снижения HbA1c с тиазолидиндионом (объединенная разность средних [ОРС] HbA1c: -0,04%; 95% ДИ: -0,11-0,03) и с сульфонилмочевинной (ОРС HbA1c: 0,07%; 95% ДИ: -0,12-0,26), но был более эффективен, чем ингибиторы DPP-4 (ОРС HbA1c: -0,43%; 95% ДИ: от -0,55 до -0,31) [351, 352]. Эти результаты дополнительно подчеркивают преимущество в снижении риска гипогликемии при сравнении метформина с препаратами сульфонилмочевины у пациентов с нормальной функцией почек (отношение шансов [ОШ]: 0,11; 95% ДИ: 0,06-0,20) и с нарушением функции почек (ОШ: 0,17; 95% ДИ: 0,11-0,26) [352].

В исследованиях было показано, что в дополнение к его эффективности в качестве сахароснижающего средства, метформин эффективно предотвращал прибавку в весе и даже мог приводить к снижению веса у пациентов с ожирением. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что у пациентов, получавших метформин, не наблюдалось изменения средней массы тела в конце 3-летнего периода исследования, в то время как при лечении сульфонилмочевинной и инсулином масса тела

значительно увеличилась [350]. Аналогично, этот эффект был воспроизведен в подгруппе пациентов исследования UKPDS, не достигших результата при помощи диеты, и в последующем рандомизированных к назначению метформина, сульфонилмочевины или инсулина – пациенты на метформине продемонстрировали наименьший прирост веса [245]. В систематическом обзоре показано, что лечение метформином привело к большему снижению веса по сравнению с терапией сульфонилмочевинной (-2,7 кг; 95% ДИ: от -3,5 до -1,9), тиазолидиндионом (-2,6 кг; 95% ДИ: от -4,1 до -1,2) или ингибиторами DPP-4 (-1,3 кг; 95% ДИ: от -1,6 до -1,0) [351,352].

Кроме того, лечение метформином, помимо его эффективности в контроле гипергликемии в общей популяции, может быть связано с защитными эффектами в отношении сердечно-сосудистых событий. Исследование UKPDS показало, что среди пациентов, распределённых в группу интенсивного контроля гликемии, метформин оказывал больший, чем препараты сульфонилмочевины или инсулин, эффект в отношении достижения конечных точек, связанных с диабетом (включая смерть от фатального или нефатального инфаркта миокарда, стенокардию, сердечную недостаточность и инсульт) [245]. РКИ, проведенное в Китае (Исследование Прогноза и Эффекта Противодиабетических Препаратов при Сахарном Диабете 2 Типа и Ишемической Болезни Сердца/Study on the Prognosis and Effect of Antidiabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease (SPREAD-DIMCAD), в котором рассматривалось влияние метформина в сравнении с глипизидом на сердечно-сосудистые события в качестве первичного исхода, показало, что метформин имеет потенциальное преимущество перед глипизидом в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов высокого риска, с уменьшением основных сердечно-сосудистых событий в течение срока наблюдения с медианой в 5 лет [353]. Действительно, в систематическом обзоре РКИ вновь было получено указание на снижение сердечно-сосудистой смертности при использовании метформина в сравнении с препаратами сульфонилмочевины (ОР 0,6-0,7) [352].

Несмотря на потенциальную пользу в отношении сердечно-сосудистой смертности, влияние метформина на смертность от всех причин и другие осложнения диабета, по-видимому, не так последовательно выявляются в общей популяции. Систематический обзор не продемонстрировал каких-либо преимуществ метформина перед препаратами сульфонилмочевины в отношении смертности от всех причин или микрососудистых осложнений [352]. В UKPDS даже было высказано предположение, что раннее добавление метформина у пациентов, получавших сульфонилмочевину, было связано с повышенным риском смерти от причин, ассоциированных с диабетом, на 96% (95% ДИ: 2%-275%, $p=0,039$) [245].

Метформин не метаболизируется и выводится с мочой в неизменном виде с периодом полувыведения около 5 часов [354]. Фенформин, родственный метформину бигуанид, был изъят с рынка в 1977 году из-за его ассоциации с лактатацидозом. Впоследствии FDA выпустило для метформина специальное предупреждение, предостерегающее от его применения при ХБП, при которой может быть нарушена экскреция препарата, что увеличивает риск накопления молочной кислоты [355]. Однако информация о связи между метформинем и лактатацидозом была противоречивой, а обзоры литературы даже отвергли это опасение [356], в том числе у пациентов с рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² [357]. Позже FDA пересмотрело свое предупреждение относительно применения метформина у пациентов с ХБП, перейдя от ограничения на основе креатинина к включению подходящих пациентов с ХБП средней степени тяжести и рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² [358].

Кардиопротективный эффект метформина изучается в основном в общей популяции, и доказательства этого преимущества у пациентов с ХБП, особенно у пациентов со сниженной рСКФ, менее последовательны. В систематическом обзоре рассматривалась связь смертности от всех причин и MACE при использовании схем лечения, включавших метформин, в группах пациентов, для которых лечение метформином традиционно осуществляется с осторожностью [359]. В популяциях пациентов с ХБП РКИ не проводились, и в анализ были включены только наблюдательные исследования. Было обнаружено, что смертность от всех причин у пациентов, получавших метформин, была на 22% ниже, чем у тех, кто его не получал (ОР: 0,78; 95% ДИ: 0,63-0,96), при этом в одном из исследований при применении метформина не было различий в исходах, построенных на компонентах MACE. Однако второе исследование, в котором изучались исходы, включенные в MACE, показало, что лечение метформином было связано с несколько более низкой частотой повторной госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,84-0,99). Свидетельства кардиопротективных свойств метформина в когорте пациентов с ХБП, очевидно, слабы; низкое качество доказательств и наблюдательный характер исследований в этой популяции не позволяют сделать какой-либо окончательный вывод о преимуществах лечения метформином для сердечно-сосудистой системы у пациентов со сниженной рСКФ.

Качество доказательств. Поиск в Кокрановском Регистре Почек и Трансплантации не выявил РКИ, которые были бы проведены у пациентов с СД2 и ХБП для оценки применения метформина с использованием кардиопротективных и нефропротективных эффектов в качестве первичных исходов. Доказательства, которые составляют основу этой клинической рекомендации, взяты из РКИ и систе-

матических обзоров, проведенных в общей популяции. Рабочая группа также рассмотрела результаты наблюдательных исследований, в которых участвовали пациенты с СД2 и ХБП.

Ценности и предпочтения. Эффективность снижения уровня HbA1c, хороший профиль безопасности, включая более низкий риск гипогликемии, и низкая стоимость метформина были признаны критически важными для пациентов. Рабочая группа оценила преимущество снижения веса при применении метформина по сравнению с использованием инсулина и сульфонилмочевины как важное соображение, и пациенты, которые ценят снижение веса, предпочли бы лечение метформином, чем отсутствие лечения или другие методы лечения. Кроме того, широкая доступность по низкой цене делает терапию метформином подходящим вариантом для старта лечения в условиях ограниченных ресурсов.

Использование ресурсов и цены. Метформин относится к числу наиболее дешевых сахароснижающих препаратов и широко доступен. В условиях ограниченных ресурсов этот препарат приемлем и может быть единственным доступным лекарством.

Соображения по внедрению. При снижении рСКФ требуется коррекция дозы метформина, и в настоящее время нет данных о безопасности применения метформина у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или у тех, кто находится на диализе. Таким образом, пациентам необходимо будет отменить метформин, когда рСКФ падает ниже 30 мл/мин/1,73 м². Эти аспекты рассматриваются в Практических Советах.

Различные лекарственные формы метформина. Как правило, монотерапия метформином снижает уровень HbA1c примерно на 1,5% [360, 361]. На Рисунке 26 показаны различные доступные лекарственные формы и рекомендуемые дозы.

Метформин, как правило, хорошо переносится, хотя побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта испытывают до 25% пациентов, получающих метформин с немедленным высвобождением, при этом прекращают лечение примерно 5-10% пациентов [362-364]. Клинические исследования продемонстрировали, что переносимость метформина с пролонгированным высвобождением, как правило, сопоставима или превышает таковую для метформина с немедленным высвобождением. В 24-недельном двойном слепом РКИ у взрослых пациентов с СД2, которым случайным образом назначали один из трех режимов лечения метформином пролонгированного действия (1500 мг один раз в день, 1500 мг два раза в день или 2000 мг один раз в день) или метформин немедленного высвобождения (1500 мг два раза в день), общая частота побочных эффектов была одинаковой для всех групп лечения, хотя в группе пролонгированного высвобождения у меньшего числа пациентов развилась

Форма	Диапазон доз	Начальная доза	Максимальная доза
Метформин немедленного освобождения	Таблетка для приема внутрь: 500 мг, 850 мг, 1000 мг	500 мг один или два раза в день ИЛИ 850 мг один раз в день	Обычная поддерживающая доза: 1 г два раза в день ИЛИ 850 мг два раза в день Максимум: 2,55 г/день
Метформин, пролонгированная форма	Таблетка для приема внутрь: 500 мг, 750 мг, 1000 мг	500 мг один раз в день ИЛИ 1 г один раз в день	2 г в день

Рисунок 26 | Различные лекарственные формы метформина

тошнота в начале лечения (2,9%, 3,9% и 2,4% для соответствующих схем лечения с пролонгированным высвобождением против 8,2% в группе немедленного высвобождения, $p=0,05$) [365]. Кроме того, меньшее количество пациентов, получавших метформин с пролонгированным высвобождением, прекратили лечение из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в течение первой недели (0,6% против 4,0%). Однако другое РКИ с участием 532 китайских пациентов с СД2, не получавших ранее лечения (Сравнение Переносимости и Эффективности Метформина XR и IR в Качестве Монотерапии у Пациентов со Впервые Диагностированным Диабетом 2 Типа/The Comparison of metfOrmin XR to IR as moNotherapy in the Newly diagnoSed Type 2 diabEtes Patients for the gastrointestinal Tolerability and Efficacy [CONSENT]), продемонстрировало сопоставимую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, получавших монотерапию метформинном немедленного высвобождения в сравнении с метформинном пролонгированного высвобождения (23,8% против 22,3% соответственно) [366].

Учитывая общие преимущества лечения метформинном и возможность лучшей переносимости метформина пролонгированного действия, пациентам, у которых наблюдались значительные желудочно-кишечные побочные эффекты от препарата с немедленным высвобождением, можно было бы рассмотреть возможность перехода на метформин пролонгированного действия и наблюдать за улучшением симптомов.

Обоснование

Эта рекомендация придает большее значение многим потенциальным преимуществам применения метформина в общей популяции, которые включают его эффективность в снижении уровня HbA1c, его преимущества в снижении веса и защите сердечно-сосудистой системы, его хороший профиль безопасности, общее знакомство с препаратом, его широкую доступность и низкая стоимость; и меньшее значение отсутствию доказательств того, что метформин оказывает какое-либо защитное действие на почки или снижает смертность.

Это убедительная рекомендация, поскольку Рабочая группа вынесла суждение о том, что метформин, вероятно, будет первым препаратом выбора для всех или почти всех хорошо информированных пациентов благодаря его широкой доступности и низкой стоимости, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Рабочая группа также пришла к выводу, что большинству врачей, если не всем, будет удобно инициировать лечение метформинном, что связано с знакомством с этим препаратом и его хорошим профилем безопасности.

Практический Совет 4.1.1: Лечите реципиентов трансплантированной почки с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² с применением метформина в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД2 и ХБП.

Данные о применении метформина после трансплантации почки менее достоверны. Большая часть доказательств была получена из данных регистров и информации об аптечных заявках, которые показали, что использование метформина не было связано с ухудшением выживаемости пациентов или трансплантата [367]. В одном из таких анализов даже было высказано предположение, что лечение метформинном после трансплантации почки было связано со значительно меньшим риском смерти всех причин, смерти, связанной со злокачественными новообразованиями и с инфекцией [368].

Исследование Transdiab было пилотным рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором приняли участие 19 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе после трансплантации почки в одном центре. Изучались эффективность и переносимость лечения метформинном [369]. Хотя в ходе исследования не было выявлено побочных эффектов, количество набранных пациентов, к сожалению, было слишком мало для каких-либо окончательных рекомендаций. Ввиду отсутствия данных против применения метформина после трансплантации, Рабочая группа считает, что рекомендация в отношении применения метформина в популяции трансплантированных пациентов должна основываться на уровне рСКФ с использованием того же подхода, что и в группе пациентов с ХБП.

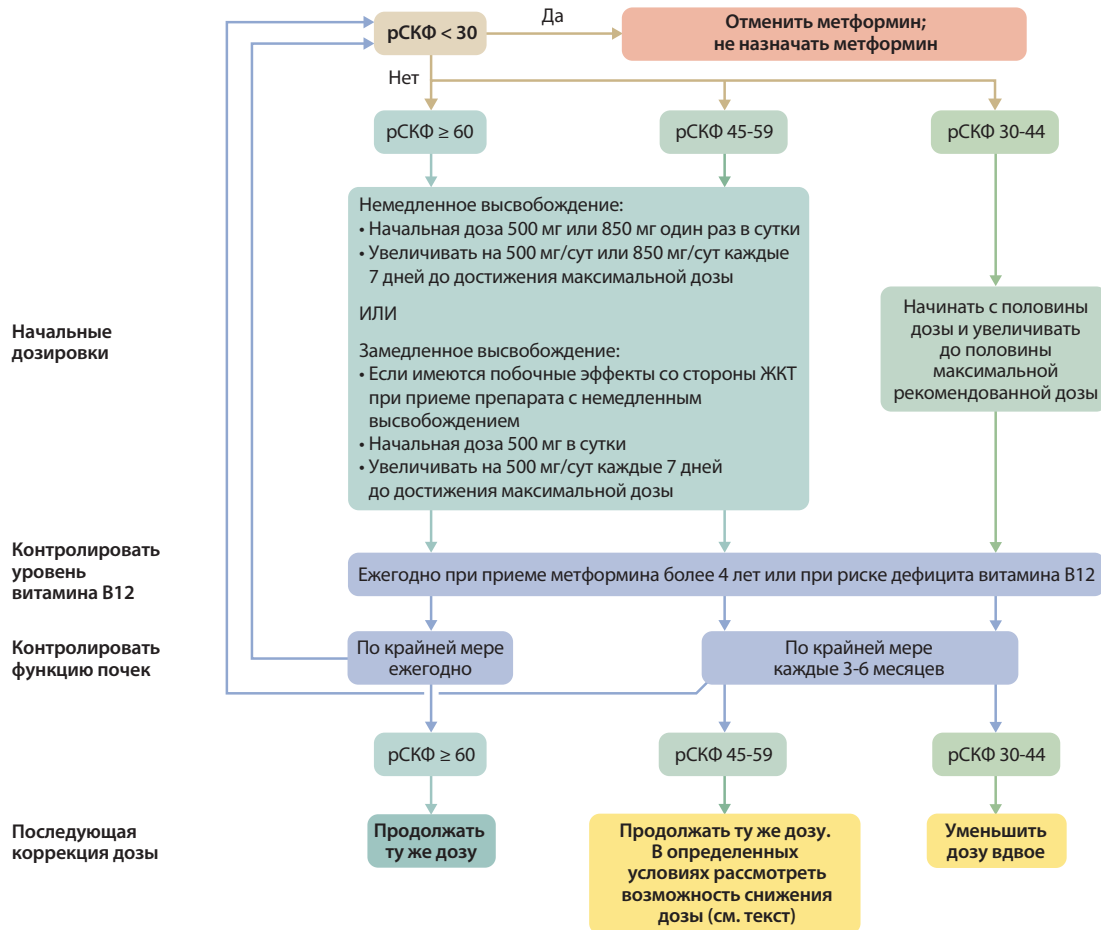


Рисунок 27 | Предлагаемый подход к дозированию метформина в зависимости функции почек. ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин/1,73 м²).

Практический Совет 4.1.2: Мониторите рСКФ у пациентов, получающих метформин. Увеличьте частоту мониторинга, когда рСКФ составляет <60 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 27).

Учитывая, что метформин выводится почками и существует опасность накопления молочной кислоты при снижении функции почек, важно контролировать рСКФ по крайней мере ежегодно, если пациент получает лечение метформином. Частоту мониторинга следует увеличить до одного раза в каждые 3-6 месяцев, когда рСКФ упадет ниже 60 мл/мин/1,73 м² с целью соответствующего уменьшения дозы.

Практический Совет 4.1.3: Скорректируйте дозу метформина, когда рСКФ снизится до <45 мл/мин/1,73 м², и для некоторых пациентов, когда рСКФ составляет 45-59 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 27).

На Рисунке 27 представлен предлагаемый подход к коррекции дозы метформина в соответствии со снижением функции почек:

При рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² может быть рассмотрено снижение дозы при наличии состояний,

которые предрасполагают пациентов к гипоперфузии и гипоксемии.

Максимальная доза должна быть уменьшена вдвое, когда рСКФ снизится до 30-45 мл/мин/1,73 м².

Лечение следует прекратить, когда рСКФ снизится до <30 мл/мин/1,73 м² или когда пациенту начинают проводить анализ, в зависимости от того, что наступит раньше.

Практический Совет 4.1.4: Проводите мониторинг для выявления дефицита витамина B12, если пациенты получают метформин более 4 лет.

Метформин препятствует всасыванию витамина B12 в кишечнике, и по данным программы NHANES оказалось, что при биохимическом исследовании дефицит витамина B12 встречается у 5,8% пациентов с диабетом, получавших метформин, в сравнении с 2,4% (p=0,0026) пациентов, не получавших метформин, и 3,3% (p=0,0002) пациентов без диабета [370]. В одном исследовании пациенты с СД2, получавшие инсулин, были рандомизированы для приема метформина или плацебо, и изучалось развитие дефицита витамина B12 при среднем периоде наблюдения 4,3 года [371]. Лечение метформином

было связано со снижением средней концентрации витамина В12 по сравнению с плацебо примерно через 4 года. Однако клинические последствия дефицита витамина В12 при лечении метформином встречаются редко, и Рабочая Группа вынесла суждение о том, что регулярный прием витамина В12 не требуется. Кроме того, исследование продемонстрировало, что снижение концентрации витамина В12 становится более выраженным с увеличением продолжительности терапии метформином. Мониторинг уровня витамина В12 следует рассмотреть у пациентов, длительно получающих лечение метформином (например, >4 лет) или у тех, кто подвержен риску снижения уровня витамина В12 (например, у пациентов с синдромом мальабсорбции или сниженным потреблением пищи, богатой витамином [веганы]).

Рекомендации по исследованиям

РКИ необходимы для:

- Оценки безопасности, эффективности и потенциальных преимуществ применения метформина для защиты сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с СД2 и ХБП, в том числе с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или на диализе.
- Оценки безопасности и эффективности применения метформина у реципиентов почечного трансплантата.

4.2 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)

ГПП-1 – это инкретиновый гормон, секретируемый из кишечника после поступления глюкозы или других питательных веществ. В поджелудочной железе он стимулирует глюкозозависимое высвобождение инсулина из бета-клеток и подавляет высвобождение глюкагона из альфа-клеток. ГПП-1 также замедляет опорожнение желудка и уменьшает стимуляцию аппетита в головном мозге, способствуя снижению веса. Эти инкретиновые эффекты снижены или отсутствуют у пациентов с сахарным диабетом. Препараты длительного действия АР ГПП-1, которые стимулируют этот путь, как было показано, существенно улучшают контроль гликемии и способствуют снижению веса. Что еще более важно, было показано, что несколько препаратов АР ГПП-1 снижают риск *MACE* у пациентов с СД2 с HbA1c >7,0%, которые подвержены высокому сердечно-сосудистому риску [372-375]. Кроме того, было показано, что те же препараты АР ГПП-1 благотворно влияют на почки, уменьшая альбуминурию и замедляя темп снижения рСКФ [372, 374, 375].

Рекомендация 4.2.1: У пациентов с СД2 и ХБП, которые не достигли индивидуальных целевых показателей гликемии несмотря на использование метформина и ИНГЛТ2, или тем, кто не может использовать эти лекарства, мы рекомендуем АР ГПП-1 длительного действия (1В).

В этой рекомендации большое значение придается сердечно-сосудистым и почечным преимуществам лечения АР ГПП-1 длительного действия у пациентов с СД2 и ХБП, а меньшее – цене и побочным эффектам, связанным с этим классом препаратов.

Ключевая информация

Соотношение пользы и вреда. Данные о сердечно-сосудистых и почечных исходах, а также кардиометаболических преимуществах обобщены ниже.

Сердечно-сосудистые исходы. В настоящее время опубликовано 8 крупных РКИ, изучавших сердечно-сосудистые исходы при использовании инъекционного АР ГПП-1 [347,372-382] и одно исследование перорального АР ГПП-1 (Рисунок 28) [383]. Из них 5 исследований: Влияние и Действие Лираглутида при Диабете: Оценка Результатов Сердечно-сосудистых Исходов/Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results [LEADER] [379], Исследование Оценки Сердечно-сосудистых и Других Отдаленных Исходов Применения Семаглутида у Лиц с Диабетом 2 Типа/Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes [SUSTAIN-6] [374], Влияние Альбиглутида при Добавлении к Стандартной Сахароснижающей Терапии на Основные Сердечно-сосудистые События у Лиц с Сахарным Диабетом 2 Типа/Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [HARMONY] [373], Изучение Сердечно-сосудистых Событий при Использовании Инкретина при Диабете/Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes [REWIND] [372], и Влияние Эфпегленатида на Сердечно-сосудистые Исходы/Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes [AMPLITUDE-O] [347]) подтвердили преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы пяти инъекционных АР ГПП-1 со значительным снижением *MACE* для лираглутида, семаглутида, альбиглутида, дулаглутида и эфпегленатида, соответственно. Другие препараты (ликсисенатид, эксенатид и пероральный семаглутид), как было показано, характеризуются безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы, но не обеспечивают существенного снижения сердечно-сосудистого риска.

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER 6	AMPLITUDE-O	AWARD-7
Препарат	Ликсисенатид	Лираглутид	Семаглутид	Эксенатид	Альбиглутид	Дулаглутид	Семаглутид (пероральный)	Эфлугленатид	Дулаглутид
Общее число участников	6068	9340	3297	14 752	9463	9901	3183	4076	577
% с ССЗ	100%	81,3%	83%	73%	100%	31,5%	84,7%	89,6	НД
Критерий рСКФ для включения в исследование (мл/мин/1,73 м ²)	≥30 мл/мин/1,73 м ²	У большинства рСКФ ≥30, но включены 220 пациентов с рСКФ от 15 до 30	НД	≥30	≥30	≥15	≥30 (но 0,9% имели рСКФ <30)	25-59,9	НД
Средняя рСКФ при включении (мл/мин/1,73 м ²)	76	80	~75	76	79	76,9	74±21	72,4	38
% с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	23	20,7% с рСКФ 30-59, 2,4% с рСКФ <30	28,5	22,9	НД	22,2	26,9	31,6	100 с ХБПЗА-4
АКО	19% с микроальбуминурией и 7% с тяжелой альбуминурией	НД	НД	3,5% с тяжелой альбуминурией	НД	7,9% с тяжелой альбуминурией	НД	Медиана 28,3 мг/г [2,83 мг/ммоль]	44% с тяжелой альбуминурией
Период наблюдения	25 мес.	3,8 года	2,1 года	3,2 года	1,6 года	5,4 года	15,9 мес.	1,81	52 нед.
Определение СС исходов	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт или госпитализация с нестабильной стенокардией	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	МАСЕ	МАСЕ	NA
Оценка СС исходов	ОР 1,02; (0,89-1,17)	ОР 0,87; (0,78-0,97)	ОР 0,74; (0,58-0,95)	ОР 0,91; (0,83-1,00)	ОР 0,78; (0,68-0,90)	ОР 0,88; (0,79-0,99)	ОР 0,79; (0,57-1,11)	ОР 0,73; (0,58-0,92)	NA
Почечные исходы (вторичные конечные точки)	Впервые возникшая тяжелая альбуминурия и удвоение Кр _с	Впервые возникшая стойкая тяжелая альбуминурия, стойкое удвоение уровня Кр _с , почечная недостаточность или смерти из-за болезни почек	Стойкая тяжелая альбуминурия, стойкое удвоение уровня Кр _с , почечная смертность или потребность в ЗПТ	Два комбинированных почечных исхода: (1) снижение рСКФ на 40%, ЗПТ или почечная смертность (2) снижение рСКФ на 40%, ЗПТ, почечная смертность или тяжелая альбуминурия	НД	Вновь возникшая тяжелая альбуминурия АКС >33,9 мг/ммоль (33,9 мг/г), стойчивое снижение рСКФ на 30% от исходного уровня, или ЗПТ	НД	Комбинированный исход: тяжелой альбуминурии (АКО >300 мг/г или >33,9 мг/ммоль), удвоения АКО ≥30%, устойчивого снижения рСКФ на ≥40% в течение ≥30 дней или ЗПТ в течение ≥90 дней или устойчивой рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² в течение ≥30 дней	рСКФ, АКО
Оценка почечного исхода	Впервые возникшая тяжелая альбуминурия: Р=0,81 (0,66-0,99), Р=0,04; Удвоение Кр _с : ОР 1,16 (0,74-1,83), Р=0,51	ОР 0,78 (0,67-0,92)	ОР 0,64 (0,46-0,88)	Снижение рСКФ на 40%, ЗПТ или почечная смертность, р=0,13; Снижение рСКФ на 40%, ЗПТ, почечная смертность или тяжелая альбуминурия: 0,85 (0,74-0,98), Р=0,03	НД	ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,77-0,93; нет различий для подгрупп с рСКФ ≥60 и <60 мл/мин/1,73 м ² ; отсутствие альбуминурии, почечная смертность или ИАПФ/БРА	НД	Комбинированный почечный исход: ОР: 0,68; 95% ДИ: 0,57-0,79	рСКФ значимо не снижались (0,7 мл/мин/1,73 м ²) при приеме дулаглутида 1,5 мг или 0,75 мг, тогда как рСКФ снижались на -3,3 мл/мин/1,73 м ² при применении иНС-улина гларгина

Рисунок 28 | Сердечно-сосудистые и почечные исходы исследования агонистов рецепторов глюкокортикоидного пептида-1 (АР ГПП-1), АКО, альбумин-креатининовое отношение; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкокортикоидного пептида-1; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; ЗПТ, заместительная почечная терапия; ИАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ИМ, инфаркт миокарда; Кр_с, клиренс креатинина; НД, нет данных; ОР, скорректированное отношение рисков; Кр_с, скорректированное отношение рисков; Кр_с, сывороточный креатинин; СС, сердечно-сосудистые; ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²); NA – не применимо.

В исследование LEADER (оценивавшее лираглутид) были включены 9340 человек с СД2 и уровнем HbA1c $\geq 7\%$ с высоким сердечно-сосудистым риском, определяемым как установленное ССЗ, ХБП С3 стадии или выше, возраст 60 лет и старше, или основные факторы риска ССЗ [379]. Следует отметить, что в исследование LEADER были включены 220 человек с рСКФ 15-30 мл/мин/1,73 м². В исследовании LEADER сравнивали лираглутид, принимаемый один раз в день, с плацебо, и наблюдали за участниками в течение длительного срока с медианой 3,8 года; в качестве первичного исхода использовали MACE: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Отмечено снижение риска MACE на 13% (ОР: 0,87; 95%ДИ: 0,78-0,97), обеспечиваемое лираглутидом.

В исследовании LEADER снижение риска первичного комбинированного исхода MACE было еще более значительным у лиц с ХБП С3А или выше (рСКФ < 60 мл/мин на 1,73 м²) по сравнению с пациентами с рСКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м² (ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,57-0,85 по сравнению ОР: 0,94; 95% ДИ: 0,83-1,07 соответственно, p для взаимодействия = 0,01) [384]. Это преимущество было выявлено для каждого отдельного сердечно-сосудистого исхода. Примечательно, что лираглутид (по сравнению с плацебо) обеспечил впечатляющее снижение частоты нефатального инсульта на 49% при ОР: 0,51 (95% ДИ: 0,33-0,80) при рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в сравнении с ОР: 1,07 (95% ДИ: 0,84-1,37) при рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Хотя к анализу подгрупп следует относиться осторожно, эти результаты свидетельствуют о том, что эффективность среди пациентов с ХБП, по крайней мере, столь же высока, как и у пациентов без ХБП.

В исследовании SUSTAIN-6 (оценка инъекционного семаглутида) было включено 3297 пациентов с СД2 и HbA1c $\geq 7\%$ с ССЗ, ХБП С3 или выше, или возраст 60 лет или старше, с по крайней мере одним основным фактором риска ССЗ [374]. В общей сложности 83% участников имели ССЗ, ХБП или и то и другое вместе, при этом у 10,7% была только ХБП, а у 13,4% – ХБП и ССЗ. В SUSTAIN-6 обнаружено, что применение семаглутида один раз в неделю по сравнению с плацебо снижало риск достижения первичной комбинированной точки MACE на 26% (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,58-0,95). При анализе подгрупп не было обнаружено свидетельств гетерогенности эффекта по подгруппам ХБП, со схожим снижением риска MACE для пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² против ≥ 30 мл/мин на 1,73 м² (p для взаимодействия = 0,98) и близким снижением для пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² против ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (p для взаимодействия = 0,37).

Исследование HARMONY (оценка альбиглутида) включало 9463 участника с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском с HbA1c $\geq 7\%$ [373]. Следует отметить, что рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² была кри-

терием исключения. В исследовании HARMONY обнаружено, что альбиглутид (вводимый один раз в неделю) по сравнению с плацебо снижал риск достижения первичной конечной точки – MACE (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) в общей когорте на 22% (ОР: 0,78; 95% ДИ: 0,68-0,90) в течение периода наблюдения со средней продолжительностью 1,6 года. Не было выявлено существенной неоднородности преимуществ лечения для первичного сердечно-сосудистого исхода среди подгрупп рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², 60-90 мл/мин/1,73 м² и ≥ 90 мл/мин на 1,73 м² (p для взаимодействия = 0,19). В настоящее время альбиглутид недоступен на рынке, поэтому это не актуальный вариант для пациентов.

В исследовании REWIND (оценка дулаглутида) был включен 9901 взрослый с СД2 с уровнем HbA1c $\leq 9,5\%$ (без нижнего предела при среднем уровне HbA1c 7,2%) [372, 377]. Уровень рСКФ < 15 мл/мин в 1,73 м² был критерием исключения. В исследовании REWIND участвовала небольшая доля пациентов с установленным ССЗ (31,5%); таким образом, оно в значительной степени считается исследованием по первичной профилактике. В исследовании REWIND также участвовало значительное число пациентов с ХБП. При сроке наблюдения с медианой 5,4 года риск первичного исхода MACE (комбинированная конечная точка: нефатальный инфаркта миокарда, нефатальный инсульт или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) был на 12% ниже при использовании дулаглутида один раз в неделю по сравнению с плацебо (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,79-0,99). Снижение риска первичного сердечно-сосудистого исхода было сходным у пациентов с предшествующими ССЗ и без них (p для взаимодействия = 0,97).

В исследовании AMPLITUDE-O изучалась сердечно-сосудистая безопасность эфпегленатида у 4076 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском или ХБП, в том числе у 89,6% с установленным ССЗ. Эфпегленатид превосходил плацебо в отношении первичного исхода MACE, при этом ОР для первичного результата составил 0,73 (95%ДИ: 0,58-0,92); сопоставимое снижение риска MACE выявлено у участников с рСКФ < 71 мл/мин/1,73 м²: ОР для первичного исхода 0,67 (95% ДИ: 0,50-0,91) [347].

Напротив, исследования Оценка Ликсисенатида при Остром Коронарном Синдроме/Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome» (ELIXA; ликсисенатид) [381] и Исследование Эксенатида для Снижения Сердечно-сосудистых Событий/Xenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL; эксенатид) [376, 378] не продемонстрировали ни пользы для сердечно-сосудистой системы при терапии АР ГПП-1, ни вреда, что подтверждало сердечно-сосудистую безопасность. Отличия в результатах исследований ELIXA и EXSCEL по сравнению с более

благоприятными результатами, наблюдавшимися в исследованиях LEADER, SUSTAIN, HARMONY и REWIND, могут быть обусловлены различиями в молекулярной структуре, периоде полужизни и лекарственной форме АР ГПП-1, дизайне исследования или изучаемых популяциях пациентов. Например, в исследовании ELIXA высокой была частота прекращения приема препарата и выбытия из исследования.

Исследование Инновационные Пептиды для Раннего Лечения Диабета/Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) 6 изучало сердечно-сосудистую безопасность перорального АР ГПП-1 (пероральный семаглутид) [383]. В исследование были включены 3183 пациента с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, ХБП или в возрасте >50 лет с основными факторами риска ССЗ. Критерием исключения была рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Было обнаружено, что пероральный семаглутид не уступает плацебо по первичной конечной точке MACE. Кроме того, не было разницы в первичном исходе для участников с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² в сравнении с участниками с ≥60 мл/мин за 1,73 м2 (р для взаимодействия = 0,80), при ОР для первичного исхода 0,74 (95% ДИ: 0,41-1,33) для пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м².

В мета-анализе 2021 года восьми исследований АР ГПП-1 (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCAL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6 и AMPLITUDE-O), которые вместе включили в общей сложности 60 080 участников, оценены объединенные данные о сердечно-сосудистых и почечных исходах у участников с СД2, включая пациентов с ХБП [346]. По сравнению с плацебо, лечение АР ГПП-1 привело к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (ОР: 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,94), инсульта (ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,76-0,92), инфаркта миокарда (ОР: 0,90; 95% ДИ: 0,83-0,98), смерти от всех причин (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,82-0,94) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,90; 95% ДИ: 0,83-0,98). Следует отметить, что это первый анализ, в котором была продемонстрирована эффективность в отношении госпитализации с сердечной недостаточностью для препаратов класса АР ГПП-1.

Почечные исходы. В исследовании LEADER изучалось также влияние лираглутида по сравнению с плацебо на заранее определенный комбинированный вторичный почечный исход (впервые возникшая тяжелая альбуминурия, удвоение сывороточного креатинина, почечная недостаточность или смерть от болезни почек) [379]. Лираглутид обеспечил значительное снижение риска этого комбинированного почечного исхода на 22% (ОР: 0,78; 95% ДИ: 0,67-0,92), главным образом – за счет меньшей частоты развития впервые возникшей тяжелой альбуминурии (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,60-0,91). Не было разницы между лираглутидом и плацебо по уровню

креатинина в сыворотке крови или развитию почечной недостаточности, а также в небольшом числе смертей, отнесенных к болезням почек.

В исследовании SUSTAIN-6 также наблюдалось уменьшение случаев новой или ухудшающейся нефропатии при применении семаглутида по сравнению с плацебо (ОР: 0,64; 95% ДИ: 0,46-0,88) [374]. Комбинированный почечный исход был определен как стойкая значительно повышенная альбуминурия, стойкое удвоение сывороточного креатинина, клиренс креатинина <45 мл/мин или необходимость в заместительной почечной терапии.

В исследовании REWIND также изучались преимущества дулаглутида при ХБП как компонент вторичного микрососудистого исхода [372, 377]. Риск комбинированного почечного исхода снизился на 15% при терапии дулаглутидом по сравнению с плацебо (ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,77-0,93); почечный исход был определен как вновь выявленная значительно повышенная альбуминурия (АКО >33,9 мг/ммоль [>339 мг/г]), устойчивое снижение рСКФ на 30% от исходного уровня или применение заместительной почечной терапии. Как и в других исследованиях АР ГПП-1, наиболее убедительным доказательством пользы было влияние на вновь выявленное резкое увеличение альбуминурии (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,68-0,87). Примечательно, что в *post hoc* поисковом анализе пороговые значения снижения рСКФ на 40% и 50% были значительно понижены – до 30% и 46% соответственно. Конечно, результаты поисковых анализов следует интерпретировать осторожно и рассматривать как порождающие гипотезу. В исследовании REWIND не было выявлено серьезных нежелательных явлений, относящихся к болезни почек. Среди 9901 участника у 22,2% рСКФ на старте была <60 мл/мин/1,73 м², и у 7,9% была высокая альбуминурия. Выигрыш в комбинированном почечном исходе был схожим у пациентов с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² или <60 мл/мин/1,73 м² (р для взаимодействия = 0,65), равно как и между подгруппами, определяемыми исходным статусом альбуминурии и использованием иАПФ или БРА. Следует отметить, что влияние на снижение уровня HbA1c и артериального давления на 26% и 15%, соответственно, объясняли позитивный эффект дулаглутида на комбинированный почечный исход. Следовательно, не все преимущества АР ГПП-1 могут быть объяснены коррекцией традиционных факторов риска ХБП.

Другим важным исследованием, подтверждающим безопасность и потенциальную пользу для почек использования АР ГПП-1 для контроля гликемии в популяции с ХБП, было исследование Оценка Ежедневного Применения LY2189265 (Дулаглутида) при Диабете 7/Assessment of Weekly Administration of LY2189265 (Dulaglutide) in Diabetes 7» (AWARD-7), в котором сравнивался дулаглутид с инсулином гларгином у пациентов с ХБП сред-

ней и тяжелой степени [382]. Хотя первичным исходом в исследовании были гликемические индексы, почечные параметры (рСКФ и АКО) были основными вторичными исходами. В AWARD-7 включались пациенты с СД2 и ХБП С3А–С4 (средняя рСКФ 38 мл/мин/1,73 м²), которые получали иАПФ или БРА; терапия дулаглутидом приводила к значительно меньшему снижению рСКФ в течение 52 недель (в среднем: -3,3 мл/мин/1,73 м² против -0,7 мл/мин/1,73 м²) при использовании как более низкой дозы (0,75 мг в неделю), так и более высокой дозы (1,5 мг в неделю) дулаглутида в сравнении с инсулином гларгином. Преимущества в отношении рСКФ были наиболее очевидны в подгруппе с высокой альбуминурией (в среднем: -5,5 мл/мин/1,73 м² против -0,7 мл/мин/1,73 м² и -0,5 мл/мин/1,73 м² в течение 52 недель) с более низкими и более высокими дозами дулаглутида, соответственно. Эти преимущества были достигнуты при сходном улучшении уровня HbA1c (в среднем на 1%) и сопоставимых уровнях артериального давления в группах дулаглутида и инсулина гларгина. Примечательно, что частота появления симптомов гипогликемии была в 2 раза ниже при применении дулаглутида в сравнении с инсулином гларгином. Несмотря на ожидаемую более высокую частоту желудочно-кишечных побочных эффектов, общий профиль безопасности дулаглутида был подтвержден при ХБП С3А–С4. В результате дулаглутид получил одобрение FDA для контроля гликемии при СД2 с рСКФ сниженной вплоть до 15 мл/мин/1,73 м². В предварительно запланированном поисковом анализе исследования AWARD-7, риск 40-процентного снижения рСКФ или почечной недостаточности, требующей диализа или трансплантации почки, были уменьшены более чем в половину, а у пациентов с макроальбуминурией относительный риск этого исхода был меньше на 75% (ОР: 0,25; 95 % ДИ: 0,10-0,68) [385].

В мета-анализе 2021 года 8 исследований с сердечно-сосудистыми исходами (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6 и AMPLITUDE-O) показано, что лечение АР ГПП-1 снижает риск комбинированного почечного исхода широкого спектра (впервые возникшая высокая альбуминурия, снижение рСКФ или повышение уровня креатинина в сыворотке крови, прогрессирование почечной недостаточности или смерть от заболевания почек; ОР: 0,79; 95% ДИ: 0,73-0,87) по сравнению с плацебо в популяциях с СД2 [346]. В этих группах, отобранных по признаку высокого риска ССЗ, достижение конечных почечных точек обеспечивалось, в основном, снижением альбуминурии, как и ожидалось. Исключая высокую альбуминурию, связь АР ГПП-1 с темпом ухудшения функции почек не достигла статистической значимости, но тенденция указывает на вероятную пользу (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,72-1,02).

Основным ограничением является то, что не представлены результаты клинического исследования, в котором участвовала популяция, отобранная по параметрам ХБП, или в котором почечные исходы были бы первичными. Однако в настоящее время продолжается клиническое исследование АР ГПП-1 с первичным почечным исходом, это исследование Влияние Семаглутида против Плацебо на Прогрессирование Повреждения Почек у Лиц с Диабетом 2 Типа и Хронической Болезнью Почек/Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW-NCT03819153)⁴, в котором оценивается, может ли семаглутид, вводимый инъекционно в дозе 1 мг еженедельно пациентам с СД2 и рСКФ 25-50 мл/мин/1,73 м² или с высокой альбуминурией на фоне терапии иАПФ или БРА, улучшать почечные исходы. Сопутствующее исследование: Почечный Механизм Действия Семаглутида у пациентов с Диабетом 2 Типа и Хронической Болезнью Почек/Renal Mode of Action of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease study (REMODEL, NCT04865770) с помощью магнитно-резонансной томографии и биопсии почек изучает влияние семаглутида на воспалительные изменения в почках, перфузию и оксигенацию [386].

Кардио-метаболические преимущества. Благоприятное воздействие АР ГПП-1 на факторы риска (т.е. снижение гликемии, артериального давления и массы тела) может способствовать благоприятным сердечно-сосудистым и почечным исходам в сравнении с плацебо или инсулинотерапией. АР ГПП-1 являются более мощными сахароснижающими агентами в сравнении с иНГЛТ2 в популяции с ХБП и обладают большими возможностями в снижении веса.

Вред. Большинство АР ГПП-1 вводят подкожно. Некоторые пациенты могут не захотеть получать инъекционные препараты. В настоящее время существует один одобренный FDA пероральный АР ГПП-1 (семаглутид).

Побочные эффекты АР ГПП-1 могут препятствовать их применению у некоторых пациентов. Существует риск развития неблагоприятных желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота и диарея). Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта зависят от дозы и могут различаться для различных лекарственных форм АР ГПП-1 [387]. При этой терапии также могут наблюдаться реакции в месте инъекции и увеличение частоты сердечных сокращений; использования АР ГПП-1 следует избегать пациентам с риском развития С-клеточных (медулярных тиреоидных) опухолей щитовидной железы, и с острым панкреатитом в анамнезе.

Эксенатид и ликсисенатид не рекомендуются при низкой рСКФ, и учитывая, что исследования ELIXA

⁴ Предполагаемый срок окончания исследования – август 2024: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>, доступ 15.01.2023

[381] и EXSCEL [376, 378] не доказали какой-либо пользы для сердечно-сосудистой системы при применении этих препаратов, приоритетным является использование одного из других доступных АР ГПП-1, которые показали преимущества в отношении ССЗ и ХБП (т.е. лираглутид, семаглутид и дулаглутид). Примечательно, что влияние АР ГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы, по-видимому, не полностью опосредовано коррекцией факторов риска. Лечение АР ГПП-1 может быть использовано в качестве нефро- и кардиопротекции, а также для коррекции гипергликемии. При начале терапии АР ГПП-1 необходимо учитывать другие назначенные сахароснижающие средства, особенно те, которые ассоциированы с гипогликемией, что может потребовать внесения изменений в режим их применения. Следует отметить, что в крупнейшем мета-анализе, проведенном на сегодняшний день с включением 8 исследований АР ГПП-1 (суммарно 60 080 участников), не было выявлено повышенного риска гипогликемии, панкреатита или рака поджелудочной железы [346].

Хотя АР ГПП-1 и иНГЛТ2 снижают *MACE* в одинаковой степени, АР ГПП-1 могут быть предпочтительнее при ССЗ, тогда как в настоящее время имеются более убедительные доказательства того, что иНГЛТ2 улучшают течение сердечной недостаточности и замедляют прогрессирование ХБП. Для пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м², препараты иНГЛТ2 являются предпочтительными по сравнению с АР ГПП-1 в качестве первоначальных нефро- и кардиопротективных средств. Однако в свете вышеупомянутого благоприятного влияния АР ГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 АР ГПП-1 является отличным дополнением для пациентов, которые не достигли целевого уровня гликемии или в качестве альтернативы для пациентов, не переносящих метформин и/или иНГЛТ2. АР ГПП-1 также могут быть полезны для уменьшения альбуминурии.

АР ГПП-1 противопоказаны пациентам с медулярным раком щитовидной железы в анамнезе или с множественной эндокринной неоплазией 2 типа (MEN-2), хотя это редкие состояния, а также пациентам с острым панкреатитом в анамнезе.

Таким образом, общие данные по безопасности лираглутида, семаглутида, альбиглутида, дулаглутида и эфпегленатида, полученные в клинических исследованиях LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY, REWIND, AWARD-7 и AMPLITUDE-O, являются приемлемыми, а польза для сердечно-сосудистой системы значительна, с дополнительными преимуществами для почечных исходов.

Качество доказательств. Общее качество доказательств оценено как умеренное. Эта рекомендация исходит из хорошо проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с АР ГПП-1, в которые были включены пациенты с ХБП

[347, 372-376, 378, 379, 381-384, 388], мета-анализа этих 8 РКИ, объединяющего данные об эффективности в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов [346] и обновленных данных Кокрейновского систематического обзора и мета-анализа 2018 года [93, 129] у пациентов с диабетом и ХБП, проведенного Группой по сбору и анализу доказательств (Дополнительные Таблицы S23 [347, 372-376, 378, 380-383, 388-396]). Эти данные представляют собой умеренного качества доказательств того, что АР ГПП-1 снижают риск *MACE* у пациентов с СД2. Оценка качества доказательств было понижено до умеренного из-за несогласованности данных с индексом несогласованности (I2) 55%, при этом некоторые исследования демонстрировали пользу, а другие – минимальное отличие или его отсутствие для АР ГПП-1 в сравнении с плацебо/стандартным лечением.

Также, по-видимому, имеются благоприятные воздействия в отношении комбинированных почечных исходов широкого спектра, в основном обусловленные снижением риска развития высокой альбуминурии, при меньшем количестве доказательств, подтверждающих пользу в отношении более тяжелых почечных исходов (Дополнительная Таблица S23 [347, 372-376, 378, 380-383, 388-396]). На сегодняшний день также не опубликованы результаты исследований с первичными почечными исходами, хотя текущее исследование FLOW (NCT03819153) определит, может ли АР ГПП-1 замедлить прогрессирование ХБП при СД2.

- **Дизайн исследований:** в настоящее время проведено несколько достаточно представительных РКИ, в которых оценивалась польза АР ГПП-1 для клинически значимых сердечно-сосудистых исходов. Почечные исходы рассматривались либо как запланированные вторичные исходы, либо как поисковые (исследовательские) исходы. Как обсуждалось выше, систематический обзор и мета-анализ РКИ подтвердил доказательства пользы в отношении важных сердечно-сосудистых исходов, а также для комбинированного почечного исхода широкого спектра, что в значительной степени обеспечивалось снижением экскреции альбумина с мочой [346].
- **Риск предвзятости:** низкий, поскольку 8 крупных РКИ продемонстрировали хорошее сокрытие распределения и адекватное заслепление с полным учетом всех пациентов и исходов событий. В вышеупомянутом мета-анализе 8 РКИ с АР ГПП-1 авторы установили, что все исследования были высокого качества и соответствовали критериям низкого риска предвзятости, оцененным с помощью инструмента Кокрейновский риск предвзятости/Cochrane Risk of Bias [346]. Однако в обновленном Кокрейновском обзоре, посвященном пациентам с диабетом и ХБП, были выявлены неясные репортирование о со-

крытии распределения и заслепления в других включенных исследованиях, что снизило качество доказательств по гипогликемии, требующей посторонней помощи, гиперкалиемии, уровню HbA1c, снижению рСКФ, изменению массы тела и индекса массы тела.

- **Согласованность:** от умеренной до высокой во всех исследованиях. При анализе популяции пациентов с ХБП наблюдалась гетерогенность первичного сердечно-сосудистого исхода (3 компонента MACE; $I^2=55\%$). Не наблюдалось гетерогенности в отношении вторичных почечных исходов по группам различной исходной рСКФ и различного исходного АКО. Другие важные результаты, такие как HbA1c ($I^2=86\%$) и снижение рСКФ ($I^2=70\%$) также продемонстрировали высокую гетерогенность.
- **Косвенность:** в РКИ эффект АР ГПП-1 непосредственно сравнивался с плацебо, при этом другие потенциальные влияющие клинические переменные, как правило, были хорошо распределены между группами лечения и контроля. Одно исследование представляло собой активное сравнительное исследование с сопоставленным контролем гликемии и артериального давления между группами, получавшими АР ГПП-1 и инсулин.
- **Точность:** для критических и важных результатов точность хорошая, поскольку в проведенных исследованиях участвовало большое количество участников с приемлемой частотой событий. Однако у участников с ХБП и диабетом наблюдались меньшее количество событий и некоторые исходы (ОПП и гиперкалиемия) не исключали минимально клинически значимых различий. Поэтому оценка этих результатов была понижена из-за серьезной неточности.
- **Предвзятость публикации:** Все опубликованные РКИ были зарегистрированы на clinicaltrials.gov. Большинство исследований финансировались на коммерческой основе, но в целом не было никаких доказательств чрезмерного влияния производителей на включенные результаты РКИ.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа пришла к выводу, что большинство хорошо информированных пациентов с СД2 и ХБП, которые не могут принимать иНГЛТ2 из-за непереносимости или противопоказаний, предпочли бы получать АР ГПП-1 из-за сердечно-сосудистых преимуществ, связанных с этим классом лекарств. Пациенты с высоким риском ССЗ или с остаточной альбуминурией, нуждающиеся в дальнейшем контроле гликемии, могут быть особенно склонны к выбору АР ГПП-1. Напротив, пациенты, которые испытывают серьезные желудочно-кишечные побочные эффекты или не имеют возможности вводить инъекционные препараты, или те, для кого АР ГПП-1 недоступны или слишком дороги, будут менее склонны выбирать эти препараты.

Использование ресурсов и цены. Хотя некоторые модели показали, что применение АР ГПП-1 является экономически эффективной стратегией для пациентов с СД2 [397, 398], эти препараты часто являются недоступно дорогостоящими для многих пациентов по сравнению с другими пероральными сахароснижающими средствами (например, сульфонилмочевинной), не имеющими доказанных сердечно-сосудистых и почечных преимуществ. Во многих случаях в Соединенных Штатах получение предварительного согласия от страховых компаний на терапию АР ГПП-1 накладывает неоправданное бремя на медицинских работников и пациентов. Даже при наличии страхового покрытия многие пациенты по-прежнему сталкиваются с необходимостью большой доплаты.

Доступность лекарств также варьирует в зависимости от страны и региона. Таким образом, для решения о назначении лечения должны приниматься во внимание предпочтения пациента, доступность лекарств в стране и стоимость. В конечном счете, пациентам, возможно, придется выбирать между стоимостью этих лекарств и их ожидаемой пользой, и некоторые пациенты могут оказаться не в состоянии получить доступ к препаратам.

Соображения по внедрению. Для пациентов с СД2 и ХБП Рабочая группа отдает приоритет мерам по изменению стиля жизни, а следом за ними рекомендует метформин и иНГЛТ2 в качестве начальных препаратов, снижающих уровень глюкозы. Для пациентов, которые не могут принимать или переносить эти препараты, или если требуется дополнительная коррекция гликемии, Рабочая группа из других групп препаратов рекомендует отдавать приоритет АР ГПП-1, а не другим сахароснижающим средствам, учитывая установленные преимущества АР ГПП-1 для сердечно-сосудистой системы и, возможно, почечных исходов (Рисунок 23). Этот подход согласуется с рекомендациями других профессиональных сообществ, включая ACC [142], ADA [145, 147] и ESC/EASD [144].

По данным РКИ пациенты с СД2 и ХБП выигрывали от терапии АР ГПП-1. При анализе подгрупп проведенных исследований у пациентов с СД2 и ХБП преимущества для сердечно-сосудистой системы были устойчивыми независимо от возраста, пола и расы/этнической принадлежности. Таким образом, эта рекомендация применима ко всем пациентам. Однако для подтверждения эффективности и потенциального вреда необходимы долгосрочные наблюдения и постоянный сбор данных о реальной клинической практике.

Эта рекомендация применима к реципиентам трансплантированной почки, поскольку нет никаких доказательств, указывающих на иные исходы в этой популяции. И напротив, имеется меньше доступных данных о безопасности для пациентов с ХБП С5 или получающих заместительную почечную те-

рапию, поэтому для этих групп следует соблюдать осторожность [399]. Эти препараты могут усугублять желудочно-кишечные симптомы у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, у больных с уремией или «недиализированных», или у тех, кто страдает кахексией или белково-энергетической недостаточностью.

Практический Совет 4.2.1: При выборе АР ГПП-1 следует отдавать предпочтение препаратам с документально подтвержденными преимуществами для сердечно-сосудистой системы.

Если принято решение добавить к терапии АР ГПП-1, стоит учитывать, что поскольку испытания ELIXA (ликсисенатид) [381] и EXSCEL (эксенатид) [376, 378] не доказали сердечно-сосудистую пользу этих препаратов, и поскольку альбиглутид и эфпегленатид в настоящее время недоступны, приоритетным является использование одного из оставшихся АР ГПП-1, которые доказали свою пользу для сердечно-сосудистой системы и почек (например, лираглутид, семаглутид [для инъекций] и дулаглутид). Кроме того, польза для сердечно-сосудистой системы не была продемонстрирована для перорального семаглутида, поскольку исследование PIONEER 6 [383] было рассчитано только на демонстрацию того, что препарат не хуже контроля; при этом более масштабное исследование с сердечно-сосудистыми исходами для перорального семаглутида продолжается (SOUL, NCT03914326).

Пациенты с СД2 и ХБП представляют собой гетерогенную группу, и коррекция гипергликемии является сложной задачей. Алгоритмы лечения должны быть адаптированы к конкретным пациентам с учетом их приоритетов и предпочтений, доступности лечения и его стоимости в рамках совместного принятия решений.

Практический Совет 4.2.2: Чтобы свести к минимуму побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, начните с низкой дозы АР ГПП-1 и медленно её повышайте (Рисунок 29).

Практический Совет 4.2.3: АР ГПП-1 не следует применять в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Ингибиторы ДПП-4 и АР ГПП-1 не следует применять вместе. Учитывая положительное влияние АР ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему, можно рассмотреть вопрос о прекращении приема глиптина (ДПП-4), чтобы облегчить назначение лечения с помощью АР ГПП-1 вместо него.

Практический Совет 4.2.4: Риск развития гипогликемии при изолированном применении АР ГПП-1 как правило низкий, но риск возрастает, когда АР ГПП-1 применяется одновременно с другими лекарственными средствами, такими как препараты сульфонилмочевины или инсулин. Возможно, потребуется снизить дозы сульфонилмочевины и/или инсулина.

АР ГПП-1 предпочтительнее по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов, для которых имеется меньше доказательств снижения сердечно-сосудистых или почечных рисков (например, ингибиторы ДПП-4, тиазолидиндионы, сульфонилмочевина, инсулин и акарбоза). АР ГПП-1 сами по себе не вызывают гипогликемии, но они могут увеличить риск гипогликемии, вызванной препаратами сульфонилмочевины или инсулином при одновременном с этими препаратами применении. Следовательно, разумно прекратить терапию сульфонилмочевиной или инсулином или уменьшить их дозу при начале лечения АР ГПП-1, если комбинация может привести к неприемлемому риску гипогликемии.

АР ГПП-1	Дозировка	Коррекция для ХБП
Дулаглутид	0,75 мг и 1,5 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Использовать при рСКФ >15 мл/мин/1,73 м ²
Эксенатид	10 мкг два раза в сутки	Использовать при КлКр >30 мл/мин
Эксенатид пролонгированного действия	2 мг 1 раз в неделю	Использовать при СКФ >45 мл/мин/1,73 м ²
Лираглутид	1,2 мг и 1,8 мг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Ликсисенатид	10 мкг и 20 мкг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП Не рекомендуется при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ²
Семаглутид (инъекционный)	0,5 мг и 1 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Семаглутид (пероральный)	3 мг, 7 мг или 14 мг в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП

Рисунок 29 | Дозирование доступных АР ГПП-1 и изменение дозировок при ХБП. КлКр, клиренс креатинина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Практический Совет 4.2.5: АР ГПП-1 может быть предпочтителен у пациентов с ожирением, СД2 и ХБП для содействия преднамеренному снижению веса.

Пациенты с СД2 и ХБП часто страдают ожирением даже на поздних стадиях ХБП. Ожирение имеет многочисленные неблагоприятные последствия для здоровья, включая более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП. Эти риски опосредованы “косвенными” эффектами, такими как усиление факторов риска (например, гипергликемия, гипертония), а также “прямыми” эффектами ожирения (например, провоспалительное состояние, сдавливание органов жиром) [400, 401]. Как класс, АР ГПП-1 продемонстрировали эффект снижения веса. Как семаглутид, так и лираглутид были изучены и одобрены для снижения веса при недиабетическом ожирении [402]. Кроме того, тирзепатид также изучался при ожирении у пациентов без диабета в Исследовании Тирзепатида (LY3298176) у Участников с Ожирением и Избыточным Весом/А Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obesity or Overweigh» (SURMONT). В исследовании AWARD-7 у пациентов с СД2 и ХБП С3А–С4 лечение дулаглутидом (1,5 мг в неделю) привело к потере веса в среднем почти 4 кг за один год, в то время как пациенты, получавшие инсулин, в среднем набрали >1 кг веса [382]. Таким образом, разница в весе между получавшим лечение обычным инсулином и дулаглутидом составила через один год около 5 кг. Такое существенное снижение веса имеет клиническое значение в плане уменьшения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП, а также для нефро- и кардиопротекции. Кроме того, снижение веса может потребоваться, чтобы подготовить пациентов с ожирением и поздними стадиями ХБП к пересадке почки. Терапия АР ГПП-1 способствует снижению веса у этих пациентов и может быть ценным инструментом для увеличения частоты трансплантаций почек, в том числе, превентивных.

Рекомендации по исследованиям

- В будущих исследованиях с АР ГПП-1 следует провести оценку почечных исходов в качестве первичных.
- Полученные свидетельства должны подтвердить клинические данные о сердечно-сосудистых исходах и пользе для почек препаратов АР ГПП-1 в популяции пациентов с СД2, отобранной по признаку наличия ХБП, поскольку в предыдущих исследованиях рассматривались только подгруппы с ХБП, включенные в основные исследования.
- Будущие исследования должны быть сосредоточены на долгосрочной (>5 лет) безопасности и эффективности применения АР ГПП-1 у пациентов с СД2 и ХБП. Нам нужны данные о более продолжительном контроле безопасно-

сти, а также постмаркетинговый надзор, включая исследования в реальной клинической практике.

- Будущие исследования должны подтвердить безопасность и клиническую пользу АР ГПП-1 для пациентов с СД2 с продвинутой ХБП, включая тех, кто находится на диализе, по которым имеются только ограниченные данные, и предоставить больше данных о ХБП С4.
- Будущие исследования должны подтвердить безопасность и клиническую пользу АР ГПП-1 для пациентов с СД2 перенесших трансплантацию почки.
- В будущих исследованиях следует изучить, какие биомаркеры целесообразно использовать для оценки клинических преимуществ АР ГПП-1 (т.е. HbA1c, масса тела, артериальное давление, альбуминурия, и т.д.).
- Хотя исследование REWIND дало обнадеживающие результаты о преимуществах АР ГПП-1 для сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 и ХБП без установленных ССЗ (т.е. исключительно в популяции для первичной профилактики), было бы полезно получить больше популяционных данных или данных клинических исследований, чтобы подтвердить их роль, поскольку большинство исследований были сосредоточены на вторичной профилактике.
- Будущие исследования должны быть сосредоточены на преимуществах АР ГПП-1 для кардио- и нефропротекции, а также на их безопасности при применении у пациентов с СД1.
- В будущих исследованиях следует изучить, существуют ли сомнения в безопасности и эффективности АР ГПП-1 для лиц с СД2 и ХБП, у которых в настоящее время HbA1c контролируется на уровне <6,5%. Например, есть ли польза от применения АР ГПП-1 у пациентов с ХБП и высоким риском ССЗ, если в настоящее время обеспечен хороший гликемический контроль?
- Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности недавно одобренного FDA тирзепатида у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. В качестве дополнительного терапевтического варианта появляются двойные агонисты, глюконо-зависимого инсулинотропного пептида/глюкагоноподобного пептида 1 (ГИП/ГПП-1; GIP/GLP-1), но в настоящее время данные о них для этой популяции ограничены.
- В будущих исследованиях следует оценить экономическую эффективность стратегии, в которой приоритет отдается добавлению АР ГПП-1 (а не другим сахароснижающим препаратам) в качестве препарата второй линии после метформина и иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и ХБП; при этом необходимо соотнести пользу для сердечно-сосудистой системы и почек со стоимостью лекарств и возможностью развития побочных эффектов.

- В будущих исследованиях следует дополнительно оценить, увеличивается ли польза для сердечно-сосудистой системы и почек при использовании АР ГПП-1 в сочетании с иНГЛТ2.
- Будущие работы следует направить на то, чтобы ответить на вопрос — как лучше внедрить эти алгоритмы лечения в клиническую практику и как улучшить их доступность и освоение в условиях ограниченных ресурсов.

Глава 5: Подходы к ведению пациентов с диабетом и ХБП

Глава 5, включающая Разделы 5.1 «Образовательные программы по самоконтролю» и 5.2 «Командный подход к интегрированной помощи» практически не изменилась: единственной коррекцией является суждение о применимости рекомендаций главы к пациентам с диабетом как первого типа, так и второго. Перевод Главы 5 см. в опубликованных Рекомендациях 2020 года (перевод А.Ю. Денисова).

Разделы «Методы разработки рекомендаций», «Биографии и раскрытие конфликта интересов», и «Благодарности» на русский язык не переведены, с ними можно ознакомиться в оригинальной публикации.

Далее приведен список литературы, а еще ниже читатель может ознакомиться с переводом на русский язык Консенсусных заявлений Американской диабетической ассоциации (ADA) и KDIGO

Список литературы

1. Arnett D.K., Khera A., Blumenthal R.S. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: part 1, lifestyle and behavioral factors. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 1043-1044
2. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 1082-1115
3. Jardine M.J., Ninomiya T., Perkovic V., et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 956-965
4. Perkovic V., Agarwal R., Fioretto P. et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016; 90: 1175-1183
5. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e1082-e1143
6. Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379: 633-644
7. Ueki K., Sasako T., Okazaki Y., et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2021; 99: 256-266
8. Gaede P., Oellgaard J., Carstensen B., et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59: 2298-2307
9. Gaede P., Vedel P., Larsen N., et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383-393
10. Breyer M.D., Susztak K. The next generation of therapeutics for chronic kidney disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15: 568-588
11. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 870-878
12. Makino H., Haneda M., Babazono T., et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1577-1578
13. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869
14. Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D., et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003; 63: 1499-1507
15. Strippoli G.F., Bonifati C., Craig M., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 6: CD006257
16. Ahmad J., Shafique S., Abidi S.M., et al. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 60: 131-138
17. Ahmad J., Siddiqui M.A., Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1576-1581
18. Bakris G.L., Barnhill B.W., Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int.* 1992; 41: 912-919
19. Bakris G.L., Slataper R., Vicknair N., et al. ACE inhibitor mediated reductions in renal size and microalbuminuria in normotensive, diabetic subjects. *J Diabetes Complications.* 1994; 8: 2-6
20. Bojestig M., Karlberg B.E., Lindstrom T., et al. Reduction of ACE activity is insufficient to decrease microalbuminuria in normotensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24: 919-924
21. Capek M., Schnack C., Ludvik B., et al. Effects of captopril treatment versus placebo on renal function in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a long-term study. *Clin Investig.* 1994; 72: 961-966
22. Chase H.P., Garg S.K., Harris S., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol.* 1993; 25: 284-289
23. Cordonnier D.J., Pinel N., Barro C., et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiospies Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1253-1263
24. Crepaldi G., Carta Q., Deferrari G., et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 104-110
25. Garg S., Chase H.P., Jackson W.E., et al. Renal and retinal changes after treatment with ramipril and pentoxifylline in subjects with IDDM. *Ann Ophthalmol-Glaucoma.* 1998; 30: 33-37
26. The EUCLID Study Group Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normalalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet.* 1997; 349: 1787-1792
27. Hansen K.W., Klein F., Christensen P.D., et al. Effects of captopril on ambulatory blood pressure, renal and cardiac function in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabete Metab.* 1994; 20: 485-493
28. Hommel E., Jensen B., Parving H. Long-term effect of captopril on kidney function in normotensive insulin dependent diabetic patients (idm) with diabetic nephropathy [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 450
29. Ito S., Kagawa T., Saiki T., et al. Efficacy and safety of imarikiren in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14: 354-363
30. Jerums G., Allen T.J., Campbell D.J., et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 890-899
31. Katayama S., Kikkawa R., Isogai S., et al. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 55: 113-121
32. Laffel L.M., McGill J.B., Gans D.J. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med.* 1995; 99: 497-504
33. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-1462
34. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-860
35. Marre M., Leblanc H., Suarez L., et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 294: 1448-1452
36. Marre M., Lievre M., Chatellier G., et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo-controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ.* 2004; 328: 495
37. Maschio G., Alberti D., Janin G., et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 939-945
38. Mathiesen E.R., Hommel E., Giese J., et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ.* 1991; 303: 81-87
39. Mauer M., Zinman B., Gardiner R. et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 361: 40-51

40. Muirhead N., Feagana B.F., Mahona J., et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res.* 1999; 60: 650-660
41. Nankervis A., Nicholls K., Kilmartin G., et al. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism.* 1998; 47: 12-15
42. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 2 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1823-1829
43. Parving H.H., Hommel E., Damkjaer Nielsen M., et al. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin-dependent diabetics with nephropathy. *BMJ.* 1989; 299: 533-536
44. Ravid M., Savin H., Jutrin I., et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 577-581
45. Romero R., Salinas I., Lucas A., et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care.* 1993; 16: 597-600
46. Sano T., Kawamura T., Matsumae H., et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1994; 17: 420-424
47. Tong P.C., Ko G.T., Chan W.B., et al. The efficacy and tolerability of fosinopril in Chinese type 2 diabetic patients with moderate renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8: 342-347
48. Phillips P.J., Phillipou G., Bowen K.M., et al. Diabetic microalbuminuria and cilazapril. *Am J Med.* 1993; 94: 585-605
49. Imai E., Chan J.C., Ito S., et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2011; 54: 2978-298
50. Mehdi U.F., Adams-Huet B., Raskin P., et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2641-2650
51. Perrin N.E., Jaremko G.A., Berg U.B. The effects of candesartan on diabetes glomerulopathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 947-954
52. Tan K.C., Chow W.S., Ai V.H., et al. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002; 18: 71-76
53. Weil E.J., Fufaa, G. Jones L.I., et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013; 62: 3224-3231
54. Makani H., Messerli F.H., Romero J., et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012; 110: 383-391
55. Coresh J., Heerspink H.J.L., Sang Y., et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 115-127
56. Heerspink H.J.L., Greene T., Tighiouart H., et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 128-139
57. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996; 15: 72-78
58. World Health Organization The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481> Date accessed: August 14, 2020
59. Haller H., Ito S., Izzo Jr. J.L., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 364: 907-917
60. Persson F., Lindhardt M., Rossing P., et al. Prevention of microalbuminuria using early intervention with renin-angiotensin system inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016; (17.1470320316652047)
61. Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 685-693
62. Remuzzi G., Ruggenti P., Perna A., et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a *post hoc* analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3117-3125
63. Schmidt M., Mansfield K.E., Bhaskaran K., et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiovascular risks: cohort study. *BMJ.* 2017; 356: j791
64. Bullo M., Tschumi S., Bucher B.S., et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012; 60: 444-450
65. Hanssens M., Keirse M.J., Vankelecom F., et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 128-135
66. Shotan A., Widerhorn J., Hurst A., et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med.* 1994; 96: 451-456
67. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2443-2451
68. Bateman B.T., Paterno E., Desai R.J., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol.* 2017; 129: 174-184
69. Reardon L.C., Macpherson D.S. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med.* 1998; 158: 26-32
70. Ahuja T.S. Freeman Jr., D. Mahnken J.D. et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 268-272
71. Palmer B.F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004; 351: 585-59
72. Linde C., Bakhai A., Furuland H., et al. Real-world associations of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor dose, hyperkalemia, and adverse clinical outcomes in a cohort of patients with new-onset chronic kidney disease or heart failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e012655
73. Singhan G., Ejaz A.A., McCullough P.A., et al. Continuation of chronic heart failure therapies during heart failure hospitalization—a review. *Rev Cardiovasc Med.* 2019; 20: 111-120
74. Clase C.M., Carrero J.J., Ellison D.H., et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020; 97: 42-61
75. Ray K., Dorman S., Watson R. Severe hyperkalaemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: a potentially life threatening interaction. *J Hum Hypertens.* 1999; 13: 717-720
76. Mukete B.N., Rosendorff C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium—a meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2013; 7: 454-466
77. Nilsson E., Gasparini A., Arnlov J., et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol.* 2017; 245: 277-284
78. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B., et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015; 65: 1041-1046
79. Roush G.C., Sica D.A. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens.* 2016; 29: 1130-1137
80. Savage P.J., Pressel S.L., Curb J.D., et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 741-751

81. Tannen R.L. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int.* 1985; 28: 988-1000
82. Wilmer W.A., Rovin B.H., Hebert C.J., et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 3217-3232
83. Bakris G.L., Pitt B., Weir M.R., et al. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 151-161
84. Spinowitz B.S., Fishbane S., Pergola P.E., et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14: 798-809
85. Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H., et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1892-1903
86. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J., et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2204-2213
87. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644-657
88. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 691-704
89. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347-357
90. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2122
91. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1425-1435
92. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393: 31-39
93. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2295-2306
94. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1436-1446
95. Herrington W.G., Preiss D., Haynes R., et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018; 11: 749-761
96. Bhatt D.L., Szarek M., Pitt B., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021; 384: 129-139
97. Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L., et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 845-854
98. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F., et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021; 6: 148-158
99. Bhatia K., Jain V., Gupta K., et al. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23: 1002-1008
100. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1995-2000
101. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1413-1424
102. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1451-1461
103. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384: 117-128
104. Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 262-274
105. Wanner C., Heerspink H.J.L., Zinman B., et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 2755-2769
106. Wanner C., Lachin J.M., Inzucchi S.E., et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018; 137: 119-129
107. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136: 249-259
108. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020; 396: 819-829
109. Jhund P.S., Solomon S.D., Docherty K.F., et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021; 143: 298-309
110. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 323-334
111. Heerspink H.J.L., Karasik A., Thuresson M., et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 27-35
112. Williams S.M., Ahmed S.H. 1224-P: improving compliance with SGLT2 inhibitors by reducing the risk of genital mycotic infections: the outcomes of personal hygiene advice. *Diabetes.* 2019; 68 (1224-P)
113. Huang C.Y., Lee J.K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: a trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 2348-2355
114. Chang H.Y., Singh S., Mansour O., et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018; 178: 1190-1198
115. Fralick M., Kim S.C., Schneeweiss S., et al. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ.* 2020; 370: m2812
116. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J., et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 369-384
117. Cherney D.Z.I., Zinman B., Inzucchi S.E., et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 610-621
118. Dekkers C.C.J., Wheeler D.C., Sjostrom C.D., et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and stages 3b-4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 2005-2011
119. Fioletto P., Del Prato S., Buse J.B., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 2532-2540
120. Grunberger G., Camp S., Johnson J., et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: The VER-TIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Ther.* 2018; 9: 49-66
121. Haneda M., Seino Y., Inagaki N., et al. Influence of renal function on the 52-week efficacy and safety of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2016; 38: 66-88.e20
122. Kaku K., Kiyosue A., Inoue S., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 1102-1110

123. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 152-160
124. Kohan D.E., Fioretto P., Tang W., et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney Int.* 2014; 85: 962-971
125. Mancía G., Cannon C.P., Tikkanen L., et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension.* 2016; 68: 1355-1364
126. Pollock C., Stefansson B., Reyner D., et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 429-441
127. Pourshabanan P., Momeni A., Mahmoudnia L., et al. Effect of pioglitazone on decreasing of proteinuria in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13: 132-136
128. Yale J.F., Bakris G., Cariou B., et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 463-473
129. Lo C., Toyama T., Wang Y., et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9: CD011798
130. Ikeda S., Takano Y., Schwab D., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tofogliflozin (A SELECTIVE SGLT2 Inhibitor) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drug Res (Stuttg).* 2019; 69: 314-322
131. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M., et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 586-594
132. Nandula S.R., Kundu N., Awal H.B., et al. Role of canagliflozin on function of CD34+ve endothelial progenitor cells (EPC) in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 44
133. Satirapoj B., Korkiatpitak P., Supasynhd O. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on proximal tubular function and injury in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Kidney J.* 2019; 12: 326-332
134. Tanaka M., Yamakage H., Inoue T., et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial. *Intern Med.* 2020; 59: 601-609
135. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 1283-1293
136. Cai X., Shi L., Yang W., et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin treatment versus metformin treatment in Chinese population with type 2 diabetes. *J Med Econ.* 2019; 22: 336-343
137. Chin K.L., Ofori-Asenso R., Si S., et al. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2019; 9: 3256
138. McEwan P., Morgan A.R., Boyce R., et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: an economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23: 1020-1029
139. McEwan P., Bennett H., Khunti K., et al. Assessing the cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a comprehensive economic evaluation using clinical trial and real-world evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 2364-2374
140. Bakris G., Oshima M., Mahaffey K.W., et al. Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR <30 ml/min per 1.73m²: subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1705-1714
141. Chertow G.M., Vart P., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32: 2352-2361
142. Das S.R., Everett B.M., Birtcher K.K., et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 3200-3224
143. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020; 43: 487-493
144. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020; 41: 255-323
145. Draznin B., Aroda V.R., et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022; 45: S175-S18
146. American Diabetes Association Professional Practice Committee 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022; 45: S144-S17
147. Draznin B., Aroda V.R., et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022; 45: S125-S143
148. Zoungas S., de Boer I.H. SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 631-633
149. Fulcher G., Matthews D.R., Perkovic V., et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Diabetes Ther.* 2015; 6: 289-302
150. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D., et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38: 403-411
151. Seidu S., Kunutsor S.K., Cos X., et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018; 12: 265-283
152. Kraus B.J., Weir M.R., Bakris G.L., et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021; 99: 750-762
153. Oshima M., Jardine M.J., Agarwal R. et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int.* 2021; 99: 999-1009
154. Staessen J., Lijnen P., Fagard R., et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol.* 1981; 91: 457-465
155. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020; 98: S1-S115
156. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1383-1392
157. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-717
158. Chung E.Y., Ruospo M., Natale P., et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10: CD007004
159. Juurlink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S., et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004; 351: 543-551
160. Agarwal R., Kolkhof P., Bakris G., et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021; 42: 152-161

161. Ito S., Kashihara N., Shikata K., et al. Esaxerenone (CS-3150) in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (ESAX-DN): phase 3 randomized controlled clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1715-1727
162. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2219-2229
163. Agarwal R., Joseph A., Anker S., et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 33: 225-237
164. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R., et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2252-2263
165. Agarwal R., Filippatos G., Pitt B., et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2021; 43: 1-12
166. Ito S., Shikata K., Nangaku M., et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) for the treatment of type 2 diabetes with microalbuminuria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase ii trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14: 1161-1172
167. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 884-894
168. Bolignano D., Palmer S.C., Navaneethan S.D., et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD007004
169. Chen Y., Liu P., Chen X., et al. Effects of different doses of irbesartan combined with spironolactone on urinary albumin excretion rate in elderly patients with early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci.* 2018; 355: 418-424
170. Epstein M., Williams G.H., Weinberger M., et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 940-951
171. Minakuchi H., Wakino S., Urai H., et al. The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2020; 10: 16626
172. Rossing K., Schjoedt K.J., Smidt U.M., et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2106-2112
173. Schjoedt K.J., Rossing K., Juhl T.R., et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 70: 536-542
174. van den Meiracker A.H., Baggen R.G., Pauli S., et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens.* 2006; 24: 2285-2292
175. Wada T., Inagaki M., Yoshinari T., et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. *Clin Exp Nephrol.* 2021; 25: 120-130
176. Zelnick L.R., Weiss N.S., Kestenbaum B.R., et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 1984-1990
177. Chiu N., Aggarwal R., Bakris G.L., et al. Generalizability of FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD trial criteria to the US population eligible for finerenone. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11:e025079
178. Afkarian M., Zelnick L.R., Hall Y.N., et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA.* 2016; 316: 602-610
179. Xia J., Wang L., Ma Z., et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32: 475-487
180. Jhee J.H., Joo Y.S., Kee Y.K., et al. Secondhand smoke and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14: 515-522
181. Staplin N., Haynes R., Herrington W.G., et al. Smoking and adverse outcomes in patients with CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 371-380
182. Dinakar C., O'Connor G.T., The health effects of electronic cigarettes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1372-1381
183. Sawicki P.T., Muhlhauser I., Bender R., et al. Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Intern Med.* 1996; 239: 345-352
184. Pan A., Wang Y., Talaei M., et al. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation.* 2015; 132: 1795-1804
185. Formanek P., Salisbury-Afshar E., Afshar M. Helping patients with ESRD and earlier stages of CKD to quit smoking. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72: 255-266
186. Kalkhoran S., Glantz S.A. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 116-128
187. Nakamura K., Nakagawa H., Murakami Y., et al. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88: 1144-1152
188. Stead L.F., Koilpillai P., Fanshawe T.R., et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD008286
189. de Boer IH, DCCT/EDIC Research Group Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014; 37: 24-30
190. DCCT/EDIC Research Group Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 2 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 793-800
191. de Boer I.H., Sun W., et al. DCCT/EDIC Research Group Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2366-2376
192. Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C., et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 431-437
193. Zoungas S., Chalmers J., Ninomiya T., et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia.* 2012; 55: 636-643
194. National Glycated Hemoglobin Standardization Program (NGSP) Harmonizing hemoglobin A1c testing. <http://ngsp.org/critsumm.asp> Date accessed: August 14, 2020
195. College of American Pathologists (CAP) Hemoglobin A1c (5 Challenge) GH5-C 2019. CAP, 2019
196. Freedman B.I., Shihabi Z.K., Andries L., et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010; 31: 375-379
197. Jung M., Warren B., Grams M., et al. Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Diabetes.* 2018; 10: 276-285
198. Danne T., Nimri R., Battelino T., et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017; 40: 1631-1640
199. Neelofar K., Ahmad J. A comparative analysis of fructosamine with other risk factors for kidney dysfunction in diabetic patients with or without chronic kidney disease. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13: 240-244
200. Williams M.E., Mittman N., Ma L., et al. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) Study: comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int.* 2015; 19: 562-571
201. Bai Y., Yang R., Song Y., et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019; 127: 220-225
202. Chen H.S., Wu T.E., Lin H.D., et al. Hemoglobin A1c and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 867-874
203. Divani M., Georgianos P.I., Didangelos T., et al. Comparison of glycemic markers in chronic hemodialysis using continuous glucose monitoring. *Am J Nephrol.* 2018; 47: 21-29

204. Duan N., Zhu S.N., Li H.X., et al. Assessment of glycosylated albumin as a useful indicator for renal dysfunction in diabetic and nondiabetic population. *Clin Lab*. 2017; 63: 1129-1137
205. Freedman B.I., Shenoy R.N., Planer J.A., et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int*. 2010; 30: 72-79
206. Fukami K., Shibata R., Nakayama H., et al. Serum albumin-adjusted glycosylated albumin reflects glycemic excursion in diabetic patients with severe chronic kidney disease not treated with dialysis. *J Diabetes Complications*. 2015; 29: 913-917
207. Harada K., Sumida K., Yamaguchi Y., et al. Relationship between the accuracy of glycemic markers and the chronic kidney disease stage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2014; 82: 107-114
208. Hasslacher C., Kulozik F. Effect of renal function on serum concentration of 1,5-anhydroglucitol in type 2 diabetic patients in chronic kidney disease stages I-III: a comparative study with HbA1c and glycosylated albumin. *J Diabetes*. 2016; 8: 712-719
209. Hayashi A., Takano K., Masaki T., et al. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycosylated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Complications*. 2016; 30: 1494-1499
210. Okada T., Nakao T., Matsumoto H., et al. Influence of proteinuria on glycosylated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med*. 2011; 50: 23-29
211. Raghav A. Ahmad J., Noor S. et al. Glycosylated albumin and the risk of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes: a study in North Indian population. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12: 381-385
212. Jung H.S., Kim H.J., Kim M.J., et al. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12: 801-807
213. Konya J., Ng J.M., Cox H., et al. Use of complementary markers in assessing glycaemic control in people with diabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment. *Diabet Med*. 2013; 30: 1250-1254
214. Lee S.Y., Chen Y.C., Tsai I.C., et al. Glycosylated hemoglobin and albumin-corrected fructosamine are good indicators for glycemic control in peritoneal dialysis patients. *PLoS One*. 2013; 8:e57762
215. Lo C., Lui M., Ranasinha S., et al. Defining the relationship between average glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104: 84-91
216. Mirani M., Berra C., Finazzi S., et al. Inter-day glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12: 749-753
217. Ng J.M., Cooke M., Bhandari S., et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2310-2313
218. Ogawa T., Murakawa M., Matsuda A., et al. Endogenous factors modified by hemodialysis may interfere with the accuracy of blood glucose-measuring device. *Hemodial Int*. 2012; 16: 266-273
219. Qayyum A., Chowdhury T.A., Oei E.L., et al. Use of continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus on peritoneal dialysis: correlation with glycosylated hemoglobin and detection of high incidence of unaware hypoglycemia. *Blood Purif*. 2016; 41: 18-24
220. Riveline J.P., Teynie J., Belmouaz S., et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2866-2871
221. Vos F.E., Schollum J.B., Coulter C.V., et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17: 182-188
222. Whiting P., Rutjes A.W., Reitsma J.B., et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003; 3: 25
223. Cho S.J., Roman G., Yeboah F., et al. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 1653-1671
224. Little R.R., Rohlfing C.L., Tennill A.L., et al. Measurement of Hba(1C) in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2013; 418: 73-76
225. Tarim O., Kucukerdogan A., Gunay U., et al. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999; 41: 357-362
226. Draznin B., Aroda V.R., et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45: S83-S96
227. Peacock T.P., Shihabi Z.K., Bleyer A.J., et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int*. 2008; 73: 1062-1068
228. Zelnick L.R., Batacchi Z.O., Dighe A., et al. Continuous glucose monitoring and use of alternative markers to assess glycemia in chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2020; 43: 2379-2387
229. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42: 1593-1603
230. Bergenstal R.M., Beck R.W., Close K.L., et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018; 41: 2275-2280
231. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: S12-S15
232. Ciavarella A., Vannini P., Flammini M., et al. Effect of long-term near-normoglycemia on the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab*. 1985; 11: 3-8
233. Dahl-Jorgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1987; 284: 1-38
234. de Boer I.H., Gao X., Cleary P.A., et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 1969-1977
235. Feldt-Rasmussen B., Mathiesen E.R., Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1986; 2: 1300-1304
236. Steno Study Group Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Steno study group. Lancet*. 1982; 1: 121-124
237. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. 1995; 47: 1703-1720
238. Reichard P., Britz A., Cars I., et al. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand*. 1988; 224: 115-122
239. Abairra C., Emanuele N., Colwell J., et al. Glycemic control and complications in type II diabetes. Design of a feasibility trial. VA CS Group (CSDM). *Diabetes Care*. 1992; 15: 1560-1571
240. Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559
241. Crasto W., Morrison A.E., Gray L.J., et al. The Microalbuminuria Education Medication and Optimisation (MEMO) Study: 4 years follow-up of multifactorial intervention in high-risk individuals with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2019; 37: 286-297
242. Duckworth W., Abairra C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-139
243. Gaede P., Vedel P., Parving H.H., et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353: 617-622
244. Patel A., MacMahon S., et al. ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-2572
245. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-865
246. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998; 352: 837-853

247. Scopus (18846) Currie C.J., Peters J.R., Tynan A., et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 481-489
248. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-1589
249. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2643-2653
250. Ruospo M., Saglimbene V.M., Palmer S.C. et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6: CD010137
251. Abraira C., Colwell J.A., Nuttall F.Q., et al. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1995; 18: 1113-1123
252. Crasto W., Jarvis J., Khunti K., et al. Multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Microalbuminuria Education and Medication Optimisation (MEMO) Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93: 328-336
253. Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 304-309
254. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28: 103-117
255. Mottl A.K., Buse J.B., Ismail-Beigi F., et al. Long-term effects of intensive glycemic and blood pressure control and fenofibrate use on kidney outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 1693-1702
256. Nathan D.M., Genuth S., et al. Diabetes Control and Complications Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-986
257. Beck R.W., Riddlesworth T., Ruedy K., et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 2 diabetes using insulin injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317: 371-378
258. Lind M., Polonsky W., Hirsch I.B., et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317: 379-387
259. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D., et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019; 42: 400-405
260. Brown S.A., Kovatchev B.P., Raghinaru D., et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1707-1717
261. Bach K.E., Kelly J.T., Palmer S.C., et al. Healthy dietary patterns and incidence of CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14: 1441-1449
262. Klahr S., Buerkert J., Purkerson M.L. Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int*. 1983; 24: 579-587
263. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. World Health Organization Technical Report Series, 2007
264. Hahn D., Hodson E.M., Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10: CD001892
265. Brouhard B.H., LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med*. 1990; 89: 427-431
266. Ciavarella A., Di Mizio G., Stefoni S., et al. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care*. 1987; 10: 407-413
267. Dullaart R.P., Beusekamp B.J., Meijer S., et al. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care*. 1993; 16: 483-492
268. Dussol B., Iovanna C., Raccach D., et al. A randomized trial of low-protein diet in type 2 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr*. 2005; 15: 398-406
269. Hansen H.P., Tauber-Lassen E., Jensen B.R., et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002; 62: 220-228
270. Jesudason D.R., Pedersen E., Clifton P.M. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 494-501
271. Koya D., Haneda M., Inomata S., et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52: 2037-2045
272. Meloni C., Morosetti M., Suraci C., et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr*. 2002; 12: 96-101
273. Meng Y., Bai H., Yu Q., et al. High-resistant starch, low-protein flour intervention on patients with early type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *J Ren Nutr*. 2019; 29: 386-393
274. Raal F.J., Kalk W.J., Lawson M., et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-month prospective study. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 579-585
275. Velazquez Lopez L., Sil Acosta M.J., Goycochea Robles M.V., et al. Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Nutr Hosp*. 2008; 23: 141-147
276. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991; 324: 78-84
277. Evert A.B., Dennison M., Gardner C.D., et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019; 42: 731-754
278. Hostetter T.H., Meyer T.W., Rennke H.G., et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*. 1986; 30: 509-517
279. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 10226: 795-808
280. Chen X., Wei G., Jalili T., et al. The associations of plant protein intake with all-cause mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67: 423-430
281. Haring B., Selvin E., Liang M., et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017; 27: 233-242
282. Lew Q.J., Jafar T.H., Koh H.W., et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 304-312
283. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150
284. Ikizler T.A., Burrows J.D., Byham-Gray L.D., et al. KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2019; 76: S1-S107
285. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6: 1329-1341
286. Blumenkrantz M.J., Gahl G.M., Kopple J.D., et al. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1981; 19: 593-602
287. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 624-634
288. Juraschek S.P., Miller 3rd E.R., Weaver C.M., et al. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2841-2848
289. Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oriá M, Harrison M, Stallings VA, eds. Dietary reference intakes for sodium and potassium. Accessed August 14, 2020. <https://doi.org/10.17226/25353>
290. De'Oliveira J.M., Price D.A., Fisher N.D., et al. Autonomy of the renin system in type II diabetes mellitus: dietary sodium and renal hemodynamic responses to ACE inhibition. *Kidney Int*. 1997; 52: 771-777
291. Dodson P.M., Beevers M., Hallworth R., et al. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ*. 1989; 298: 227-230

292. Ekinci E.I., Thomas G., Thomas D., et al. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1398-1403
293. Houlihan C.A., Allen T.J., Baxter A.L., et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 663-671
294. Imanishi M., Yoshioka K., Okumura M., et al. Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24: 111-116
295. Kwakernaak A.J., Krikken J.A., Binnenmars S.H., et al. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 385-395
296. Lopes de Faria J.B., Friedman R., de Cosmo S., et al. Renal functional response to protein loading in type 2 (insulin-dependent) diabetic patients on normal or high salt intake. *Nephron*. 1997; 76: 411-417
297. Luik P.T., Hoogenberg K., Van Der Kleij F.G., et al. Short-term moderate sodium restriction induces relative hyperfiltration in normotensive normoalbuminuric type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002; 45: 535-541
298. Miller J.A. Sympathetic vasoconstrictive responses to high- and low-sodium diets in diabetic and normal subjects. *Am J Physiol*. 1995; 269: R380-R383
299. Miller J.A. Renal responses to sodium restriction in patients with early diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 749-755
300. Muhlhauer I., Prange K., Sawicki P.T., et al. Effects of dietary sodium on blood pressure in IDDM patients with nephropathy. *Diabetologia*. 1996; 39: 212-219
301. Petrie J.R., Morris A.D., Minamisawa K., et al. Dietary sodium restriction impairs insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1552-1557
302. Suckling R.J., He F.J., Macgregor G.A. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD006763
303. Trevisan R., Bruttomesso D., Vedovato M., et al. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*. 1998; 47: 1347-1353
304. Vedovato M., Lepore G., Coracina A., et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in Type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia*. 2004; 47: 300-303
305. Yoshioka K., Imanishi M., Konishi Y., et al. Glomerular charge and size selectivity assessed by changes in salt intake in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998; 21: 482-486
306. GBD 2017 Diet Collaborators Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393: 1958-1972
307. Malta D., Petersen K.S., Johnson C., et al. High sodium intake increases blood pressure and risk of kidney disease. From the Science of Salt: a regularly updated systematic review of salt and health outcomes (August 2016 to March 2017). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20: 1654-1665
308. World Health Organization Guideline: sodium intake for adults and children, 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf?sequence=1 Date accessed: August 14, 2020
309. Powers M.A., Bardsley J., Cypress M., et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Clin Diabetes*. 2016; 34: 70-80
310. Thomas M.C., Moran J., Forsblom C., et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 861-866
311. Zelle D.M., Klaassen G., van Adrichem E., et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13: 152-168
312. Navaneethan S.D., Kirwan J.P., Arrigain S., et al. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: NHANES 1999-2006. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36: 1585-1590
313. Beddhu S., Wei G., Marcus R.L., et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD sub-population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1145-1153
314. Pandey A., Garg S., Khunger M., et al. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation*. 2015; 132: 1786-1794
315. Sattelmair J., Pertman J., Ding E.L., et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124: 789-795
316. Lyden K., Boucher R., Wei G., et al. Targeting sedentary behavior in CKD: a pilot and feasibility randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16: 717-726
317. Beetham K.S., Krishnasamy R., Stanton T., et al. Effect of a 3-year lifestyle intervention in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33: 431-441
318. Fletcher G.F., Landolfo C., Niebauer J., et al. Reprint of: promoting physical activity and exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 3053-3070
319. Kelly J.T., Su G., Zhang, et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 239-253
320. Tran J., Ayers E., Verghese J., et al. Gait abnormalities and the risk of falls in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14: 983-993
321. Fried L.F., Lee J.S., Shlipak M., et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 750-756
322. Roshanravan B., Robinson-Cohen C., Patel K.V., et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 822-830
323. Schrauben S.J., Hsu J.Y., Amaral S., et al. Effect of kidney function on relationships between lifestyle behaviors and mortality or cardiovascular outcomes: a pooled cohort analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 663-675
324. Johansen K.L., Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 126-134
325. Heiwe S., Jacobson S.H. Exercise training in adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10: CD003236
326. Leehey D.J., Moinuddin I., Bast J.P., et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 8: 62
327. Ekelund U., Steene-Johannessen J., Brown W.J., et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016; 388: 1302-1310
328. Guthold R., Stevens G.A., Riley L.M., et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018; 6: e1077-e1086
329. Biswas A., Oh P.I., Faulkner G.E., et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 123-132
330. Agarwal R., Light R.P. Physical activity and hemodynamic reactivity in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1660-1668
331. Bowlby W., Zelnick L.R., Henry C., et al. Physical activity and metabolic health in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2016; 17: 187
332. Kosmadakis G.C., John S.G., Clapp E.L., et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 997-1004
333. Robinson E.S., Fisher N.D., Forman J.P., et al. Physical activity and albuminuria. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 515-521
334. Beddhu S., Baird B.C., Zitterkoph J., et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1901-1906
335. Look AHEAD Research Group Effect of a long-term behavioral weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 801-809
336. Manfredini F., Mallamaci F., D'Arrigo G., et al. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 1259-1268

337. Clarkson M.J., Bennett P.N., Fraser S.F., et al. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019; 316: F856-F872
338. Pu J., Jiang Z., Wu W., et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019; 9:e020633
339. Watson E.L., Gould D.W., Wilkinson T.J., et al. Twelve-week combined resistance and aerobic training confers greater benefits than aerobic training alone in nondialysis CKD. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018; 314: F1188-F1196
340. Whaley-Connell A., Sowers J.R. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int.* 2017; 92: 313-323
341. WHO Expert Consultation Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004; 363: 157-163
342. Chang A.R., Grams M.E., Ballew S.H., et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ.* 2019; 364: k5301
343. Bolignano D., Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: iv82-iv98
344. Navaneethan S.D., Yehner H., Moustarah F., et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1565-1574
345. Kalantar-Zadeh K., Abbott K.C., Salahudeen A.K., et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 543-554
346. Sattar N., Lee M.M.Y., Kristensen S.L., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 653-662
347. Gerstein H.C., Sattar N., Rosenstock J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385: 896-907
348. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321: 69-79
349. Neumiller J.J., Alicic R.Z., Tuttle K.R. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2263-2274
350. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ.* 1995; 310: 83-88
351. Bennett W.L., Maruthur N.M., Singh S., et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 602-613
352. Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 740-751
353. Hong J., Zhang Y., Lai S., et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1304-1311
354. Graham G.G., Punt J., Arora M., et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50: 81-98
355. Misbin R.I. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1791-1793
356. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4: CD002967
357. Inzucchi S.E., Lipska K.J., Mayo H., et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014; 312: 2668-2675
358. US Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm Date accessed: August 14, 2020
359. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R., et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017; 166: 191-200
360. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; 334: 574-579
361. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333: 541-549
362. Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 338-342
363. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997; 103: 491-497
364. Levy J., Cobas R.A., Gomes M.B. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 16
365. Schwartz S., Fonseca V., Berner B., et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 759-764
366. Ji L., Liu J., Yang J., et al. Comparative effectiveness of metformin monotherapy in extended release and immediate release formulations for the treatment of type 2 diabetes in treatment-naive Chinese patients: analysis of results from the CONSENT trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 1006-1013
367. Stephen J., Anderson-Haag T.L., Gustafson S., et al. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol.* 2014; 40: 546-553
368. Vest L.S., Korashy F.M., Zhang Z., et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: a retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data. *Clin Transplant.* 2018; 32:e13302
369. Alnasrallah B., Goh T.L., Chan L.W., et al. Transplantation and diabetes (Transdiab): a pilot randomised controlled trial of metformin in impaired glucose tolerance after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 147
370. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S., et al. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2012; 35: 327-333
371. de Jager J., Kooy A., Lebert P., et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010; 340: c2181
372. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394: 121-130
373. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392: 1519-1529
374. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-1844
375. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322
376. Bethel M.A., Mentz R.J., Merrill P., et al. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL Trial. *Diabetes Care.* 2020; 43: 446-452
377. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394: 131-138
378. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1228-1239
379. Mann J.F.E., Orsted D.D., Brown-Frandsen K., et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 839-848

380. Muskiet MHA, Tonneijck L., Huang Y., et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 859-869
381. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247-2257
382. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 605-617
383. Husain M., Birkenfeld A.L., Donsmark M., et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381: 841-851
384. Mann J.F.E., Fonseca V., Mosenzon O., et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018; 138: 2908-2918
385. Tuttle K.R., Rayner B., Lakshmanan M.C., et al. Clinical outcomes by albuminuria status with dulaglutide versus insulin glargine in participants with diabetes and CKD: AWARD-7 exploratory analysis. *Kidney360.* 2021; 2: 254-262
386. US National Library of Medicine A research study to find out how semaglutide works in the kidneys compared to placebo, in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (the REMODEL Trial) (REMODEL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865770> Date accessed: January 11, 2022
387. Bettge K., Kahle M., Abd El Aziz M.S., et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 336-347
388. Hanefeld M., Arteaga J.M., Leiter L.A., et al. Efficacy and safety of lixisenatide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 1594-1601
389. Bomholt T., Idorn T., Knop F.K., et al. The glycemic effect of liraglutide evaluated by continuous glucose monitoring in persons with type 2 diabetes receiving dialysis. *Nephron.* 2021; 145: 27-34
390. Dailey G.E., Dex T.A., Roberts M., et al. Efficacy and safety of lixisenatide as add-on in patients with T2D aged ≥ 70 years uncontrolled on basal insulin in the Getgoal-O Study [abstract]. *Endocrine Pract.* 2018; 24: 48
391. Davies M.J., Bain S.C., Atkin S.L., et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2016; 39: 222-230
392. Idorn T., Knop F.K., Jorgensen M.B., et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease: an investigator-initiated, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, randomized trial. *Diabetes Care.* 2016; 39: 206-213
393. Linjawi S., Bode B.W., Chaykin L.B., et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther.* 2017; 8: 101-114
394. Mosenzon O., Blicher T.M., Rosenlund S., et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 515-527
395. von Scholten B.J., Persson F., Rosenlund S., et al. The effect of liraglutide on renal function: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 239-247
396. Zhou L., Lu G., Shen Y. Renal protection of exenatide in patients with diabetic kidney disease in early stage. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci).* 2019; 40 ([in Chinese]): 967-972
397. Vega-Hernandez G., Wojcik R., Schlueter M. Cost-effectiveness of liraglutide versus dapagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Ther.* 2017; 8: 513-530
398. Zueger P.M., Schultz N.M., Lee T.A. Cost effectiveness of liraglutide in type II diabetes: a systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2014; 32: 1079-1091
399. Boye K.S., Botros F.T., Haupt A., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and renal impairment: a retrospective analysis of an electronic health records database in the U.S. population. *Diabetes Ther.* 2018; 9: 637-650
400. Alicic R.Z., Patakoti R., Tuttle K.R. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 121-127
401. Shah P.P., Brady T.M., Meyers K.E.C., et al. Association of obesity with cardiovascular risk factors and kidney disease outcomes in primary proteinuric glomerulopathies. *Nephron.* 2021; 145: 245-255
402. Bays H., Pi-Sunyer X., Hemmingsson J.U., et al. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33: 225-229
403. Chatterjee S., Davies M.J., Heller S., et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 130-142
404. Steinsbekk A., Rygg L.O., Lisulo M., et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12: 213
405. Pillay J., Armstrong M.J., Butalia S., et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 848-860
406. Fogelfeld L., Hart P., Miernik J., et al. Combined diabetes-renal multifactorial intervention in patients with advanced diabetic nephropathy: proof-of-concept. *J Diabetes Complications.* 2017; 31: 624-630
407. Kopf S., Oikonomou D., von Eynatten M., et al. Urinary excretion of high molecular weight adiponectin is an independent predictor of decline of renal function in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51: 479-489
408. Li T., Wu H.M., Wang F., et al. Education programmes for people with diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6: CD007374
409. Steed L., Lankester J., Barnard M., et al. Evaluation of the UCL diabetes self-management programme (UCL-DSMP): a randomized controlled trial. *J Health Psychol.* 2005; 10: 261-276
410. Griva K., Rajeswari M., Nandakumar M., et al. The combined diabetes and renal control trial (C-DIRECT) a feasibility randomised controlled trial to evaluate outcomes in multi-morbid patients with diabetes and on dialysis using a mixed methods approach. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 2
411. Kazawa K., Osaki K., Rahman M.M., et al. Evaluating the effectiveness and feasibility of nurse-led distant and face-to-face interviews programs for promoting behavioral change and disease management in patients with diabetic nephropathy: a triangulation approach. *BMC Nurs.* 2020; 19: 16
412. Zimbudzi E., Lo C., Misso M.L., et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018; 7: 84
413. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358: j4008
414. Barrett B.J., Garg A.X., Goeree R., et al. A nurse-coordinated model of care versus usual care for stage 3/4 chronic kidney disease in the community: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1241-1247
415. Chan J.C., So W.Y., Yeung C.Y., et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care.* 2009; 32: 977-982
416. McManus R.J., Mant J., Haque M.S., et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMEN-SR randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312: 799-808
417. Scherpbier-de Haan N.D., Vervoort G.M., van Weel C., et al. Effect of shared care on blood pressure in patients with chronic kidney disease: a cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2013; 63: e798-e806
418. Williams A., Manias E., Walker R., Gorelik A. A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2012; 68: 2515-2525

419. McMurray S.D., Johnson G., Davis S., McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 566-575
420. Blakeman T., Blickem C., Kennedy A., et al. Effect of information and telephone-guided access to community support for people with chronic kidney disease: randomised controlled trial. *PLoS One.* 2014; 9:e109135
421. Curtin R.B., Walters B.A., Schattel D., et al. Self-efficacy and self-management behaviors in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15: 191-205
422. Chen S.H., Tsai Y.F., Sun C.Y., et al. The impact of self-management support on the progression of chronic kidney disease—a prospective randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 3560-3566
423. Teljeur C., Moran P.S., Walshe S., et al. Economic evaluation of chronic disease self-management for people with diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2017; 34: 1040-1049
424. Boren S.A., Fitzner K.A., Panhalkar P.S., et al. Costs and benefits associated with diabetes education: a review of the literature. *Diabetes Educ.* 2009; 35: 72-96
425. UK Department of Health Structured patient education in diabetes. Report from the Patient Education Working Group. London, London, UK2005
426. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Diabetes in adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs> Date accessed: August 14, 2020
427. NHS Digital National Diabetes Audit Report 1: Care Processes and Treatment Targets 2016-17. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-audit/national-diabetes-audit-report-1-care-processes-and-treatment-targets-2016-17> Date accessed: August 14, 2020
428. NHS Digital. (National Diabetes Audit—Report 1 Care Processes and Treatment Targets) Date: 2017-18
429. Chan J.C.N., Lim L.L., Luk A.O.Y., et al. From Hong Kong Diabetes Register to JADE Program to RAMP-DM for Data-Driven Actions. *Diabetes Care.* 2019; 42: 2022-2031
430. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018; 41: 2669-2701
431. International Diabetes Federation IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> Date accessed: August 14, 2020
432. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> Date accessed: August 14, 2020
433. Kong A.P., Yang X., Luk A., et al. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Care.* 2014; 37: 1024-1031
434. Miccoli R., Penno G., Del Prato S. Multidrug treatment of type 2 diabetes: a challenge for compliance. *Diabetes Care.* 2011; 34: S231-S235
435. Zoungas S., Patel A., Chalmers J., et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1410-1418
436. Epping-Jordan J.E., Pruitt S.D., Bengoa R., et al. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13: 299-305
437. Lim L.L., Lau E.S.H., Kong A.P.S., et al. Aspects of multicomponent integrated care promote sustained improvement in surrogate clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2018; 41: 1312-1320
438. Seidu S., Achana F.A., Gray L.J., et al. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *Diabet Med.* 2016; 33: 280-289
439. Leehey D.J., Collins E., Kramer H.J., et al. Structured exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol.* 2016; 44: 54-62
440. Williams A.F., Manias E., Walker R.G. The devil is in the detail—a multifactorial intervention to reduce blood pressure in co-existing diabetes and chronic kidney disease: a single blind, randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2010; 11: 3
441. Funnell M.M., Piatt G.A. Diabetes quality improvement: beyond glucose control. *Lancet.* 2012; 379: 2218-2219
442. McGill M., Blonde L., Chan J.C.N., et al. The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017; 7: 21-27
443. Patil S.J., Ruppert T., Koopman R.J., et al. Peer support interventions for adults with diabetes: a meta-analysis of hemoglobin A1c outcomes. *Ann Fam Med.* 2016; 14: 540-551
444. Trump L.J., Mendenhall T.J., Community health workers in diabetes care: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Syst Health.* 2017; 35: 320-340
445. Rao Kondapally Seshasai S., Kaptoge S., Thompson A., et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364: 829-841
446. Wu H.J., Lau E.S.H., Ma R.C.W., et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality in people with diabetes in Hong Kong, 2001-2016: a retrospective cohort study. *Diabetologia.* 2020; 63: 757-766
447. Gaede P., Valentine W.J., Palmer A.J., et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1510-1515
448. Ko G.T., Yeung C.Y., Leung W.Y., et al. Cost implication of team-based structured versus usual care for type 2 diabetic patients with chronic renal disease. *Hong Kong Med J.* 2011; 17: 9-12
449. Owolabi M.O., Yaria J.O., Daivadanam M., et al. Gaps in guidelines for the management of diabetes in low- and middle-income versus high-income countries—a systematic review. *Diabetes Care.* 2018; 41: 1097-1105
450. Tonelli M., Muntner P., Lloyd A., et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012; 380: 807-814
451. Luk A.O., Li X., Zhang Y., et al. Quality of care in patients with diabetic kidney disease in Asia: The Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Registry. *Diabet Med.* 2016; 33: 1230-1239
452. Bello A.K., Ronksley P.E., Tangri N., et al. Quality of chronic kidney disease management in Canadian primary care. *JAMA Netw Open.* 2019; 2:e1910704
453. Chan J.C. What can we learn from the recent blood glucose lowering megatrials?. *J Diabetes Investig.* 2011; 2: 1-5
454. Ueki K., Sasako T., Okazaki Y., et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 951-964
455. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. in: Graham R. Mancher, M. Miller, Wolman D.W. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press (US), 2011
456. Schunemann H.J., Fretheim A., Oxman A.D. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst.* 2006; 4: 21
457. Brouwers M.C., Kho M.E., Browman G.P., et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010; 63: 1308-1311
458. Andad V., Kshirsagar A.V., Navaneethan S.D., et al. Direct renin inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9: CD010724
459. Lo C., Jun M., Badve S.V., et al. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD009966
460. McMahon E.J., Campbell K.L., Bauer J.D., et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2: CD010070
461. Natale P., Palmer S.C., Ruospo M., et al. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 6: CD013165
462. Palmer S.C., Maggo J.K., Campbell K.L., et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: CD011998

463. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd edition. Wiley, 2019
464. Guyatt G.H., Oxman A.D., Schunemann H.J., et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 380-382
465. Higgins J.P., Altman D.G., Gotzsche P.C., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011; 343: d5928
466. Boutron I., Page M.J., Higgins J.P.T., et al. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. in: Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.3 (2022). Cochrane, 2022 (Accessed August 18, 2022) www.training.cochrane.org/handbook
467. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003; 327: 557-560
468. Brunetti M., Shemilt I., Pregno S., et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013; 66: 140-150

Дата получения статьи: 06.05.2023

Дата принятия к печати: 07.05.2023

Submitted: 06.05.2023

Accepted: 07.05.2023

Консенсусный Отчет Американской Диабетической Ассоциации (АДА) и KDIGO, октябрь 2022

Практически одновременно с обновлением Рекомендаций KDIGO по тактике ведения сахарного диабета при ХБП вышел Консенсусный Отчет Американской Диабетической Ассоциации (АДА) и KDIGO¹ по одноименной теме, опубликованный одновременно в журналах *Kidney International* и *Diabetes Care*.

Цель этого Консенсусного отчета состояла в том, чтобы выделить из «Стандартов медицинской помощи при сахарном диабете» ADA (2022)² и «Клинических Практических Рекомендаций KDIGO (2022) по тактике ведения диабета при ХБП»³ общие рекомендации и опубликовать их. Для сравнения рекомендаций была создана совместная рабочая группа представителей ADA и KDIGO. В результате были созданы «Консенсусные заявления ADA/KDIGO»:

- Всех пациентов с СД1 или СД2 и ХБП следует лечить в соответствии с комплексным планом, созданным и согласованным совместно медицинскими работниками и пациентом, для оптимизации диеты, физических упражнений, отказа от курения и оптимизации веса, на что «наслаивается» основанная на доказательствах фармакологическая терапия, направленная на сохранение функции органов, и другие методы лечения, выбранные для достижения промежуточных целей: контроля гликемии, артериального давления (АД) и дислипидемии.
- Ингибитор АПФ или БРА рекомендуется пациентам с СД1 или СД2, имеющим артериальную гипертензию и альбуминурию; дозы следует титровать до максимальной антигипертензивной или максимально переносимой дозы.
- Всем пациентам с СД1 или СД2 и ХБП рекомендуется принимать статины в режиме умеренной интенсивности для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или высокой интенсивности для пациентов с известными ССЗ и некоторых пациентов с множественными факторами риска ССЗ.

- Метформин рекомендуется пациентам с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²; дозу следует снизить до 1000 мг в сутки у пациентов с рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² и у некоторых пациентов с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м², которые подвержены высокому риску развития лактоацидоза.
- иНГЛТ2 с доказанной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы рекомендуются пациентам с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м². Начав при этом уровне, терапию можно продолжать при более низких уровнях рСКФ.
- АР ГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми эффектами рекомендуются пациентам с СД2 и ХБП, которые не достигли соответствующего своим индивидуальным требованиям целевого уровня гликемии с помощью метформина и/или иНГЛТ2, или которые не могут использовать эти препараты.
- НС-АМР с доказанной пользой для почек и сердечно-сосудистой системы рекомендуются пациентам с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², нормальной концентрацией калия в сыворотке крови и АКО ≥ 30 мг/г несмотря на максимально переносимую дозу блокаторов РАС.

Сравниваемые документы ADA и KDIGO близки между собой, но делают разные акценты на *оценках* некоторых положений.

Если АДА определяет, что «терапия первой линии зависит от сопутствующих заболеваний, факторов лечения, ориентированных на пациента, и поставленных задач и обычно включает метформин и комплексную модификацию образа жизни», оценивая рекомендацию уровнем убедительности (A), то KDIGO рекомендацию «лечение пациентов с СД2 и ХБП при рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² метформином оценивает уровнем 1B.

Если KDIGO перенесла рекомендацию «лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² с помощью иНГЛТ2» из раздела посвященного сахароснижающим препаратам в раздел «Комплексное ведение диабета и ХБП», отдавая приоритет их нефро- и кардиопротективным свойствам и оценив её убедительность уровнем (1A) для всей широкой популяции, то АДА дифференцирует оценку:

- рассмотрите возможность использования иНГЛТ2 для защиты органов независимо от исходного уровня HbA1c, индивидуальной целевой концентрации HbA1c или применения метформина.
- у пациентов с СД2 и выявленным ССЗ или заболеваниями почек в рамках комплексной программы снижения сердечно-сосудистого риска

¹ de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5):974-989. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.012. Epub 2022 Oct 3.

² American Diabetes Association Professional Practice Committee. Addendum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1): S175-S184. *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2182-2184. doi: 10.2337/dc22-ad08a.

³ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.

и/или сахароснижающих схем (А) рекомендуется прием иНГЛТ2 или АР ГПП-1 с доказанной эффективностью при сердечно-сосудистых заболеваниях (А).

- у пациентов с СД2 и установленным ССЗ, множественными факторами риска ССЗ или диабетической болезнью почек, иНГЛТ2 с доказанным преимуществом для сердечно-сосудистой системы рекомендуется для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий и/или госпитализации с СН (А).
- для пациентов с СД2 и диабетической болезнью почек с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² иНГЛТ2 рекомендуются для снижения прогрессирования ХБП и риска сердечно-сосудистых событий, причем при АКО ≥ 200 мг/г убедительность рекомендации оценивается как (А), а при АКО < 200 мг/г – как (В)

В Рекомендациях KDIGO АР ГПП-1 предлагается использовать «у пациентов СД2 и ХБП, которые не достигли индивидуальных целевых показателей гликемии, несмотря на использование метформина и иНГЛТ2, или тем, кто не может использовать эти лекарства», и только в обосновании использования именно АР ГПП-1 длительного действия «большое значение придается сердечно-сосудистым и почечным преимуществам лечения», и рекомендация оценивается как (1В). При этом в Рекомен-

дациях АДА акценты переставлены: для пациентов с СД2 с выявленным ССЗ или заболеванием почек АР ГПП-1 и иНГЛТ2 с доказанной пользой для сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуются в рамках комплексных схем снижения сердечно-сосудистого риска и/или снижения уровня глюкозы с уровнем убедительности (А).

В Рекомендациях KDIGO в отношении дислипидемии имеется только отсылка к Рекомендациям KDIGO (2013) по Ведению Дислипидемии у Пациентов с ХБП.⁴ В Стандартах ADA краткое изложение этих Рекомендаций дополнено.

Для первичной профилактики ССЗ статины в режиме умеренной интенсивности ADA рекомендует всем взрослым с диабетом в возрасте 40-75 лет, пациентам в возрасте 20-39 лет с дополнительными факторами риска ССЗ (такими как ХБП) и, при индивидуальном принятии решений, пациентам в возрасте > 75 лет (которые недостаточно представлены в завершенных исследованиях). Исключением могут быть пациенты на диализе, у которых первичная профилактика ССЗ с помощью статинов, как правило, неэффективна. Статины в режиме высокой интенсивности рекомендуются для вторичной профилактики всем пациентам с известными ССЗ. Для

⁴ Тонелли М, Ваннер К, Касс А и соавт. Клинические Практические Рекомендации KDIGO по Ведению Дислипидемии у Пациентов с Хронической Болезнью Печки. Нефрология и диализ. 2015. 17(4):371-417.

Таблица А | Характеристика эффектов сахароснижающих препаратов

	Прогрессирование ХБП	АСССЗ	Сердечная недостаточность	Эффективность снижения уровня глюкозы	Риск гипогликемии	Влияние на вес тела	Стоимость
метформин	нейтрально	+ ?	+ ?	высокая	низкий	нейтрально	низкая
иНГЛТ2	+ (а)	+ (в)	+	умеренная	низкий	потеря	высокая
АР ГПП-1	+ (б)	+ (в)	+ ?	высокая	низкий	потеря	высокая
идПП-4	нейтрально	нейтрально	риск? (в*)	умеренная	низкий	нейтрально	высокая
иНС-улин	нейтрально	нейтрально	нейтрально	самая высокая	высокий	прибавка веса	высокая (аналоги)
							низкая (человеческий)
сульфонилмочевина	нейтрально	нейтрально	нейтрально	высокая	высокий	прибавка веса	низкая
тиазолидиндионы	нейтрально	+ ? (пиоглитазон)	повышенный риск	высокая	низкий	прибавка веса	низкая
иАГ	нейтрально	нейтрально	нейтрально	умеренная	низкий	нейтрально	низкая

– нейтрально

– возможная польза или умеренная эффективность

– польза (органопroteкция, высокая эффективность, низкий риск, потеря веса или низкая стоимость)

– возможный риск или высокая стоимость

– повышенный риск побочных эффектов

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; АР ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида; идПП-4 – ингибиторы дипептидил пептидазы; иАГ – ингибиторы α -глюкозидазы

(а) польза подтверждена данными по первичным и вторичным исходам

(б) польза подтверждена данными по вторичным исходам

(в) польза или риск зависит от препарата в группе, (в*) – саксаглиптин

Таблица Б | Рекомендованные дозы сахароснижающих препаратов при СКФ <45 мл/мин/1,73 м²
(представленная информация извлечена в большей мере из инструкций по применению, чем из Консенсусного отчета)

	ХБП 3Б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²)	ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²)	ХБП 5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²)
метформин	↓ дозу до 100 мг/день	противопоказан	
инсулин	назначать и титровать осторожно для предотвращения гипогликемии		
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2)			
канаглифлозин	max 100 мг/день	начинать не рекомендуется, можно продолжать 100 мг/сут при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
дапаглифлозин	10 мг/день [†]	начинать не рекомендуется при СКФ <25 мл/мин/1,73 м ² , можно продолжать при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
эмпаглифлозин	10 мг/день [‡]	начинать не рекомендуется при СКФ <20 мл/мин/1,73 м ² , можно продолжать при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
эртуглифлозин	не рекомендуется при СКФ <45 мл/мин/1,73 м ²		
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (АР ГПП-1)			
эксанатид	назначать и повышать дозу осторожно, избегать лекарственных форм с введением 1 раз в неделю		
дулаглутид	коррекция дозы не требуется		
лираглутид	коррекция дозы не требуется		
ликсисенатид	коррекция дозы не требуется	не рекомендуется	
семаглутид	коррекция дозы не требуется		
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4)			
алоглиптин	max 12,5 мг/день	max 6,25 мг/день	
линаглиптин	коррекция дозы не требуется		
саксаглиптин	max 2,5 мг/день		
ситаглиптин	max 50 мг/день	max 25 мг/день	
Препараты сульфонилмочевины (второго поколения)			
глимепирид	назначать осторожно с 1 мг/день и титровать медленно для предотвращения гипогликемии		
глипизид	назначать осторожно (например, с 2,5 мг/день и титровать медленно для предотвращения гипогликемии)		
глибурид	не рекомендуется		
Ингибиторы α-глюкозидазы			
акарбоза	коррекция дозы не требуется		
миглитол	не рекомендуется		

* Сахароснижающая эффективность иНГЛТ2 уменьшается по мере снижения рСКФ, но польза для почек и сердечно-сосудистой системы сохраняется.

[†] дапаглифлозин при СКФ 25-45 разрешен к применению в дозе 10 мг 1 раз в день.

[‡] начало терапии не рекомендуется при СКФ <30 в качестве сахароснижающего препарата и <20 при сердечной недостаточности. Большие дозы применять можно, но они не более эффективны в снижении гликемии и не обеспечивают дополнительный клинический эффект в этом диапазоне СКФ.

[§] дулаглутид, лираглутид и семаглутид для инъекций продемонстрировали пользу для сердечно-сосудистой системы в крупных исследованиях с сердечно-сосудистыми исходами.

некоторых пациентов в зависимости от риска ССЗ и достигнутых уровней холестерина ЛПНП для интенсификации терапии статинами (для первичной профилактики), рекомендуется добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9. Пациентам с высоким уровнем триглицеридов или низким уровнем ЛПВП рекомендуется усилить коррекцию образа жизни, оптимизировать контроль гликемии, а затем рас-

смотреть возможность применения икосапент-этила [Vascepa] (в России в настоящее время не зарегистрировано).

В консенсусном документе ADA и KDIGO приводится обобщенная таблица эффектов всего спектра сахароснижающих препаратов (Таблица А) и таблица рекомендуемых доз в зависимости от стадии ХБП (Таблица Б).

Комбинированное применение классов препаратов, нацеленных на ограничение гиперфльтрации в клубочках и снижение протеинурии. Устоявшиеся положения и перспективы (Послесловие переводчиков)

Исторически первой комбинацией классов препаратов, способных ограничить гиперфльтрацию и снизить протеинурию, тем самым вмешавшись в прогрессирование протеинурических нефропатий, были иАПФ и БРА. Однако в многочисленных исследованиях, в которых этот вопрос не был основным, и в специально проведенных анализах установлено, что такая комбинация, снижая сердечно-сосудистые риски и увеличивая общую выживаемость пациентов, ухудшала почечные исходы, ускоряя снижение СКФ и быстрее приводя пациентов к потребности в диализе. По заключению авторов мета-анализа (2019), двойная блокада РАС превосходит монотерапию по контролю артериального давления и снижению протеинурии, хотя такое превосходство не приводит к улучшению долгосрочных результатов, таких как замедление прогрессирования ХБП, смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний.¹

Во многих наблюдательных исследованиях показано, что и эти устоявшиеся подходы к нефропротекции используются лишь в половине случаев (и меньше) с протеинурическими нефропатиями. В этой популяции больше пациентов, прекративших лечение (51%), чем никогда его не начинавших (13%). С меньшим использованием иАПФ/БРА связаны перенесенные в прошлом эпизоды ОПП (снижают шанс на использование препаратов на 39%), гиперкалиемия (на 24%), прогрессирующая ХБП (на 52%) и отсутствие нефрологической помощи (на 15%), но эти предполагаемые барьеры во многих случаях могут быть неоправданными (ОПП и прогрессирующая ХБП) или модифицируемыми (гиперкалиемия и отсутствие нефрологической помощи).² Впрочем, и с хорошо, казалось бы, исследованными подходами могут быть связаны неожиданные эффекты. Такаори et al в группе из 121 пациента со средней рСКФ 20 мл/мин в тщательно скорректированном анализе обнаружили связь сосудистой кальцификации с назначением иАПФ/БРА, в том числе, с длительностью этой терапии, хотя

авторы и не исключили полностью предвзятость назначения.³

Появление новых классов препаратов, действующих со-направленно в отношении внутривенного давления и протеинурии (хотя и разными механизмами), рождает вопросы о целесообразности их сочетания или очередности применения при назначении по отдельности. Ни в самих рекомендациях, ни в их обосновании и обсуждении не содержится ответа на эти вопросы, и это понятно: сколько-нибудь весомая доказательная база отсутствует. Тем не менее, исследования в этом направлении уже начались, и некоторые материалы опубликованы. Отчасти это стало возможным благодаря тому, что многие пациенты, участвовавшие в исследованиях с иНГЛТ2, исходно принимали блокаторы РАС, а в исследованиях с нестероидными АМР исходно принимали иНГЛТ2.

По данным объединенного заранее запланированного *post hoc* анализа⁴ исследований FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD по применению НС-АМР среди всех участников 877 пациентов (6,7%) исходно принимали иНГЛТ-2, а ещё 1113 (8,5%) начали прием иНГЛТ2 в ходе исследования. Риск прогрессирования ХБП был на 58% ниже, чем в группе плацебо в случае, если пациенты получали финеренон и иНГЛТ-2, и только на 20% ниже в случае приема только финеренона. В сравнении с группой плацебо частота достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки снижалась на 33% при приеме финеренона вместе с иНГЛТ-2, и только на 13% при приеме финеренона без иНГЛТ2. Исследование уже по своему дизайну не обеспечивает доказательств, но генерирует гипотезу: при комбинированной терапии финереноном и иНГЛТ-2 их эффекты потенцируются. Для её подтверждения необходимо проведение специально спланированных проспективных исследований.

Рандомизированное открытое перекрестное исследование с последовательным назначением да-

¹ Feng Y, Huang R, Kavanagh J et al. Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(3):259-286. doi: 10.1007/s40256-018-00321-5.

² McCoy IE, Han J, Montez-Rath ME, Chertow GM. Barriers to ACEI/ARB Use in Proteinuric Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(8):2114-2122. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.12.038.

³ Takaori K, Iwatani H, Yamato M, Ito T. User of angiotensin-converting-enzyme inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker might be associated with vascular calcification in predialysis chronic kidney disease patients: a retrospective single-center observational study: ACEI/ARB and vascular calcification. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):7. doi: 10.1186/s12882-020-02198-6.

⁴ Rossing P, Anker SD, Filippatos G et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*. 2022 Aug 15;dc220294. doi: 10.2337/dc22-0294. Epub ahead of print.

паглифлозина и эплеренона или их комбинации у пациентов со средней рСКФ 58 мл/мин и АКО 0,4 мг/г показало, что комбинация снижает альбуминурию на 53% в сравнении с монотерапией (на 20% и 34%, соответственно) при меньшей частоте гиперкалиемии. Каждый период терапии составлял всего 4 недели, и анализа других исходов не предусматривалось,⁵ и для подтверждения долгосрочной эффективности и безопасности комбинированного лечения требуется более масштабное исследование. Изменения альбуминурии в ответ на дапаглифлозин и эплеренон не коррелировали между собой, что поддерживает систематическую *ротацию* препаратов для оптимизации лечения.

При этом в отношении традиционных стероидных АМР выводы менее обнадеживающие. По данным Кокрейновского систематического обзора (2020), влияние антагонистов альдостерона при добавлении к иАПФ или БРА (или к обоим) на риск смерти, серьезных сердечно-сосудистых событий и почечной недостаточности у людей с протеинурической ХБП остается неопределенным. Антагонисты альдостерона могут снижать протеинурию, рСКФ и систолическое артериальное давление у взрослых с легкой или умеренной ХБП, но могут повышать риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и гинекомастии при добавлении к иАПФ и/или БРА.⁶

В отношении комбинации нестероидных АМР и блокаторов РАС в настоящее время доступна лишь информация об исследованиях, продолжающих набор пациентов.⁷

Оценка взаимодействия разных классов препаратов побудила глубже изучить взаимодействие внутри системы РАС, поскольку подробные механизмы, лежащие в основе выраженных клинических эффектов, остаются неразрешенными, особенно – в свете того, что глифлозины продемонстрировали нефропротективную эффективность и в отношении пациентов без сахарного диабета.

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции артериального давления, а также гомеостаза натрия и жидкости. Нарушение регуляции РАС критически важно для развития и прогрессирования диабетической нефропатии, а специфическая модуляция компонентов РАС может замедлить её прогрессирование. Ключевые компоненты «классической РАС» включают ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и ангиотензин АТ-II, последний является высокоэффективным со-

судосуживающим агентом с профибротическими и провоспалительными свойствами. Ингибиторы АПФ уменьшают уровень АТ-II в крови, тем самым снижая артериальное давление и предотвращая повреждение органов-мишеней. В последнее десятилетие была идентифицирована «альтернативная» РАС, включающая ферменты АПФ2 и неприлизин и их продукт АТ(1-7), как полезный антагонист «классического» РАС. Ингибиторы АПФ повышают уровни АТ(1-7) в дополнение к их ингибирующему действию на АТ-II [12]. Как АТ-II, так и АТ(1-7) дополнительно метаболизируются до более мелких последующих метаболитов АТ-III, АТ-IV или АТ(1-5), соответственно. Клинические эффекты этих пептидов остаются неоднозначными, несмотря на сообщения о стимуляции выработки предсердного натрийуретического пептида под действием АТ(1-5) и сосудосуживающих свойствах АТ-III.⁸

Предполагалось, что иНГЛТ2 приводит к модуляции РАС путем воздействия на тубуло-гломерулярную обратную связь [15]; и нефропротективный эффект(ы) иНГЛТ2 может быть обусловлен изменением внутрипочечной гемодинамики, сходным с таковым у иАПФ.⁹ Показано, что добавление иАПФ к блокаде НГЛТ-2 приводит к отчетливому увеличению АТ(1-7) в экспериментальных условиях. Подтверждение этому в клинике впервые было получено при изучении влияния эмпаглифлозина в дополнение к стандартному лечению иАПФ на молекулярную динамику РАС на системном уровне у пациентов с протеинурией с диабетом и без него.¹⁰ У пациентов с СД 2 комбинированный прием иНГЛТ2 и иАПФ значительно повышал активность ренина в плазме (АРП) и уровни ангиотензина I, вместе со значительным повышением уровней ангиотензина (1-7) в 1,5-2 раза. У пациентов с ХБП без сахарного диабета такого влияния не обнаружено.

Совместное применение иНГЛТ2 и иАПФ у пациентов с ДН обеспечивает отчетливую модификацию состояния РАС. Сниженное соотношение АТ-II/АТ-I на фоновой терапии отражает эффект лечения иАПФ. На фоне назначения иНГЛТ2 у пациентов с СД2 наблюдалось дополнительное повышение уровня АРП, АТ-I и, в очень небольшой степени, АТ-II, представляющее глобальную активацию РАС. Эти уровни отражают сохраняющуюся эффективность иАПФ и считаются физиологически подавленными, на что дополнительно указывает

⁵ Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C et al. ROTATE-3 study group. Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(8):1569-1580. doi: 10.1681/ASN.2022020207.

⁶ Chung EY, Ruospo M, Natale P et al. Aldosterone antagonists in addition to renin-angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10(10):CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05457283>

⁸ Yu L, Yuan K, Phuong HT et al. Angiotensin-(1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. *Peptides.* 2016;86:33-41. doi: 10.1016/j.peptides.2016.09.009.

⁹ Liu H, Sridhar VS, Boulet J et al. Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus: from biomarkers to clinical outcomes in heart failure and diabetic kidney disease. *Metabolism.* 2022 Jan;126:154918. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154918.

¹⁰ Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC et al. Combined sodium glucose cotransporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(5):816-826. doi: 10.1111/dom.14639.

постоянно подавляемый уровень АТ(1-5). Уровни АТ-I были повышены в значительно большей степени, чем АТ-II, сопровождаемые повышенной АРП, что указывает на глобальную и проксимальную активацию всей РАС комбинацией иНГЛТ2 и иАПФ. Известно, что у пациентов с СД2 происходит внутрипочечная активация РАС, отражаемая увеличением тканевого АТ-II; стимуляция РАС с помощью иНГЛТ2 и последующая модуляция в сторону альтернативного РАС с помощью иАПФ могут оказывать более сильное влияние на регуляцию АТ у этих пациентов. Таким образом, долгосрочная благоприятная модуляция РАС представляется осуществимой с помощью комбинации блокаторов РАС и иНГЛТ2.

При этом неприлизин участвует и в расщеплении натрийуретического пептида – естественного антагониста прессорного компонента РАС, и использование его блокатора (сакубитрила, первого препарата в классе) вместе с блокатором рецепторов ангиотензина (валсартаном) наряду с практикой применения при сердечной недостаточности (снижение преднагрузки) демонстрирует и обнадеживающие возможности в нефропротекции, уже обобщенные в мета-анализе 17 РКИ.¹¹ Риск любого почечного события снижался на 18% по сравнению с лечением только иАПФ или БРА, а риск тяжелых острых почечных осложнений – на 20%. Также фиксировалось меньшее на 0,58 мл/мин снижение рСКФ и не было различий в развитии хронических почечных событий или гиперкалиемии. Ангионевротический отек при применении функционального аналога сакубитрила – омепатрилата (потерпевшего неудачу в клиническом исследовании и так и не выведенного на рынок) – был обусловлен его двойным механизмом действия, ингибирующим как АПФ, так и неприлизин, оба эти фермента отвечают за метаболизм брадикинина, который вызывает расширение сосудов, ангионевротический отек и обструкцию дыхательных путей. Отчасти эти риски сохраняются и у сакубитрила и, по крайней мере, не допускают его совместного применения с иАПФ.

Детальные клинические исследования по комбинированному применению ширящегося спектра нефропротективных препаратов остро необходимы, и каждое из них может помочь в разработке будущих стратегий мультимодальной терапии.

¹¹ Vollmer Barbosa C, Lang H, Melk A, Schmidt BMW. Renal events in patients receiving neprilysin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(12):2418-2428. doi: 10.1093/ndt/gfac001.