

XI Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа
«Декабрьские встречи»
07-08 декабря 2019 г. - Санкт-Петербург Россия

Нефро- и кардиопротективное действие ингибиторов SGLT-2

Есаян А.М.

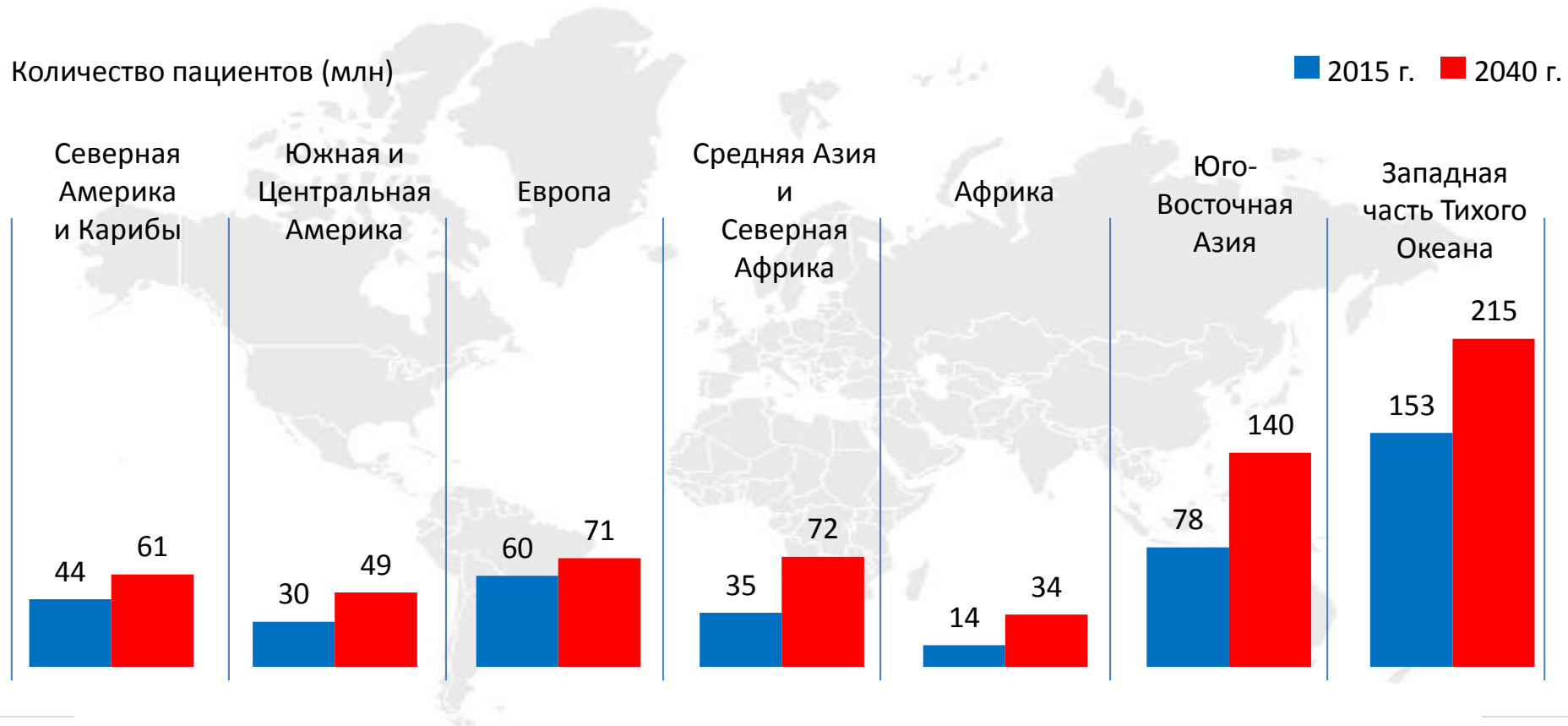
Заведующий кафедрой нефрологии и диализа ФПО

ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова

Санкт-Петербург

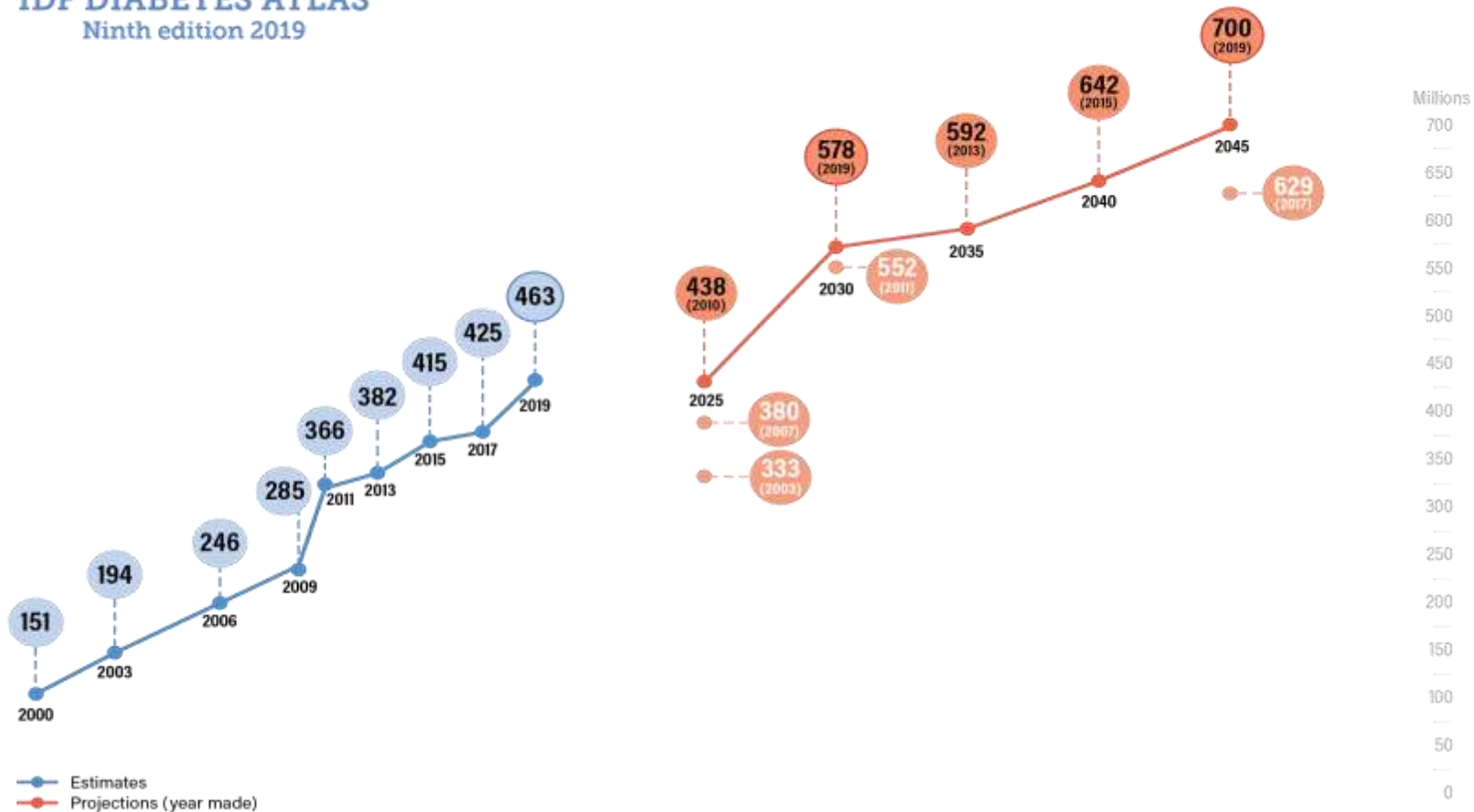
Сахарным диабетом страдает 8,5% (1 из 11) взрослого населения Земли

Ожидается, что число пациентов с СД увеличится с 425 миллионов (2017 г.) до 630 миллионов к 2040 г.



Реальное и прогнозируемое число пациентов (20-79 лет) с СД (млн)

IDF DIABETES ATLAS
Ninth edition 2019

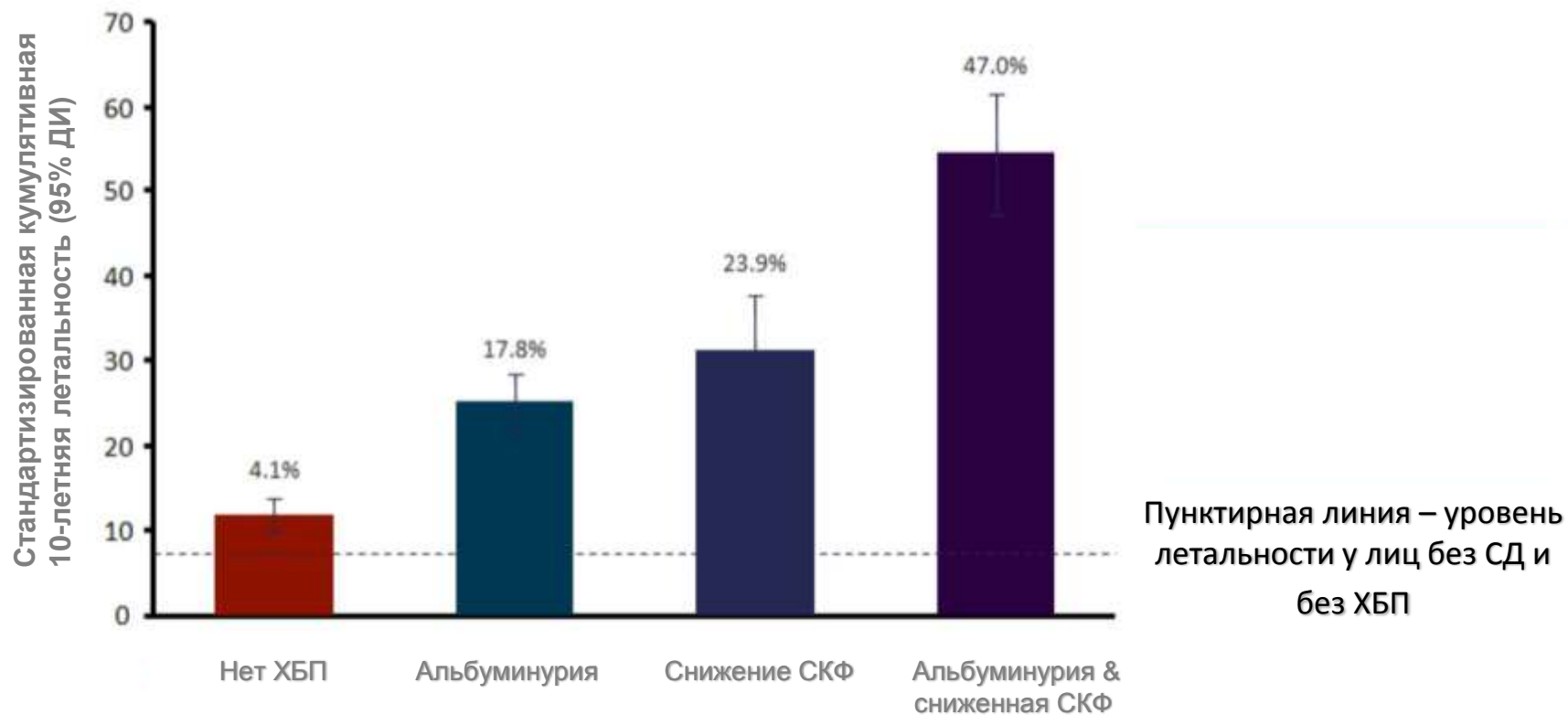


Исследование DEMAND: распространенность альбуминурии у пациентов с СД 2 типа

- Определяли МАУ у 24151 пациентов с СД 2 типа из 33 стран без предшествующей нефропатии
 - Общая распространенность:
 - нормаальбуминурия - 51 %
 - микроальбуминурия - 39 %
 - макроальбуминурия - 10 %
- Из них у 22% рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² !!!

ХБП

Поражение почек повышает риск преждевременной смерти у пациентов с СД2



Основные причины смертности при СД:

- осложнения атеросклероза
 - ХСН, риск которой не зависит от поражения коронарных артерий
 - нефропатия
-

NKF KDOQI

Критерии диабетической нефропатии

- Альбуминурия > 300 мг (A3)

ИЛИ

- Альбуминурия в пределах 30-300 мг (A2) + диабетическая ретинопатия
- При СД 1 типа длительность заболевания более 10 лет

KDIGO 2012:

Определение, классификация и прогноз при ХБП

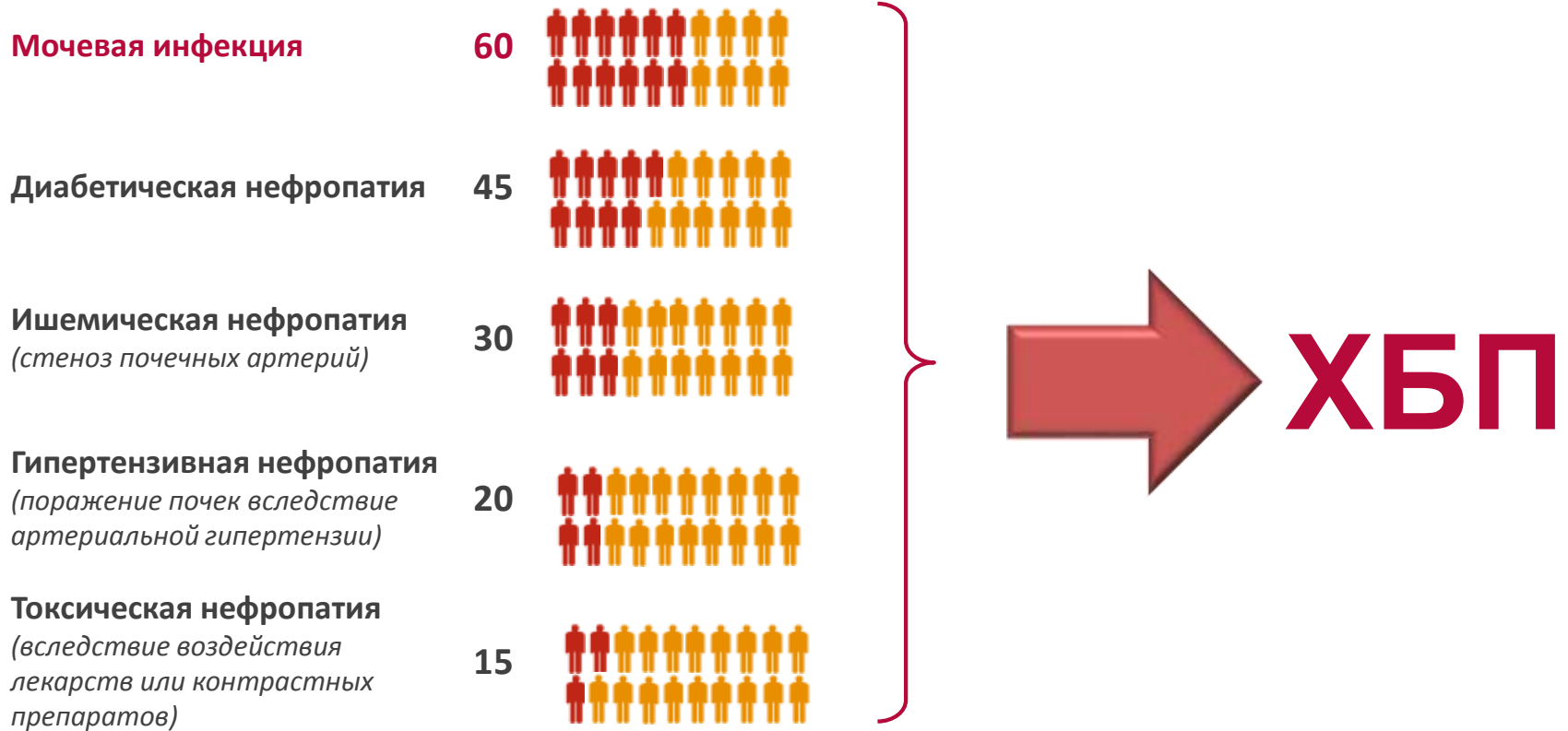
Оценка выраженности альбуминурии (альб/креат):

- A1 - <30мг/г, нормальная или умеренно повышенная
 - A2 - 30-300 мг/г, высокая
 - A3 - >300 мг/г, очень высокая
-

Причины хронической болезни почек при СД

Причины ХБП при СД

Частота встречаемости при СД, %



NKF KDOQI

Критерии диабетической нефропатии

Рассмотреть другие возможные причины поражения почек при:

- отсутствии диабетической ретинопатии
- низкой или быстро снизившейся СКФ
- быстром нарастании протеинурии или развитии нефротического синдрома
- рефрактерной АГ
- при проявлениях или симптомах других системных заболеваний
- снижении СКФ >30% в течение 1-2 месяцев после начала терапии иАПФ или БРА

Диабетическая нефропатия → «Диабетическая болезнь почки» (ДБП)

<http://www.kidney-international.org>

meeting report

© 2014 International Society of Nephrology

Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Mark E. Molitch¹, Amanda I. Adler², Allan Flyvbjerg³, Robert G. Nelson⁴, Wing-Yee So⁵, Christoph Wanner⁶, Bertram L. Kasiske⁷, David C. Wheeler⁸, Dick de Zeeuw⁹ and Carl E. Mogensen¹⁰

¹Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA; ²Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospitals, Cambridge, UK; ³Aarhus University, Aarhus C, Denmark; ⁴National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Phoenix, Arizona, USA; ⁵Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, People's Republic of China; ⁶University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany; ⁷Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁸University College London, London, UK; ⁹University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands and ¹⁰Aarhus University Hospital and Aarhus University, Aarhus, Denmark

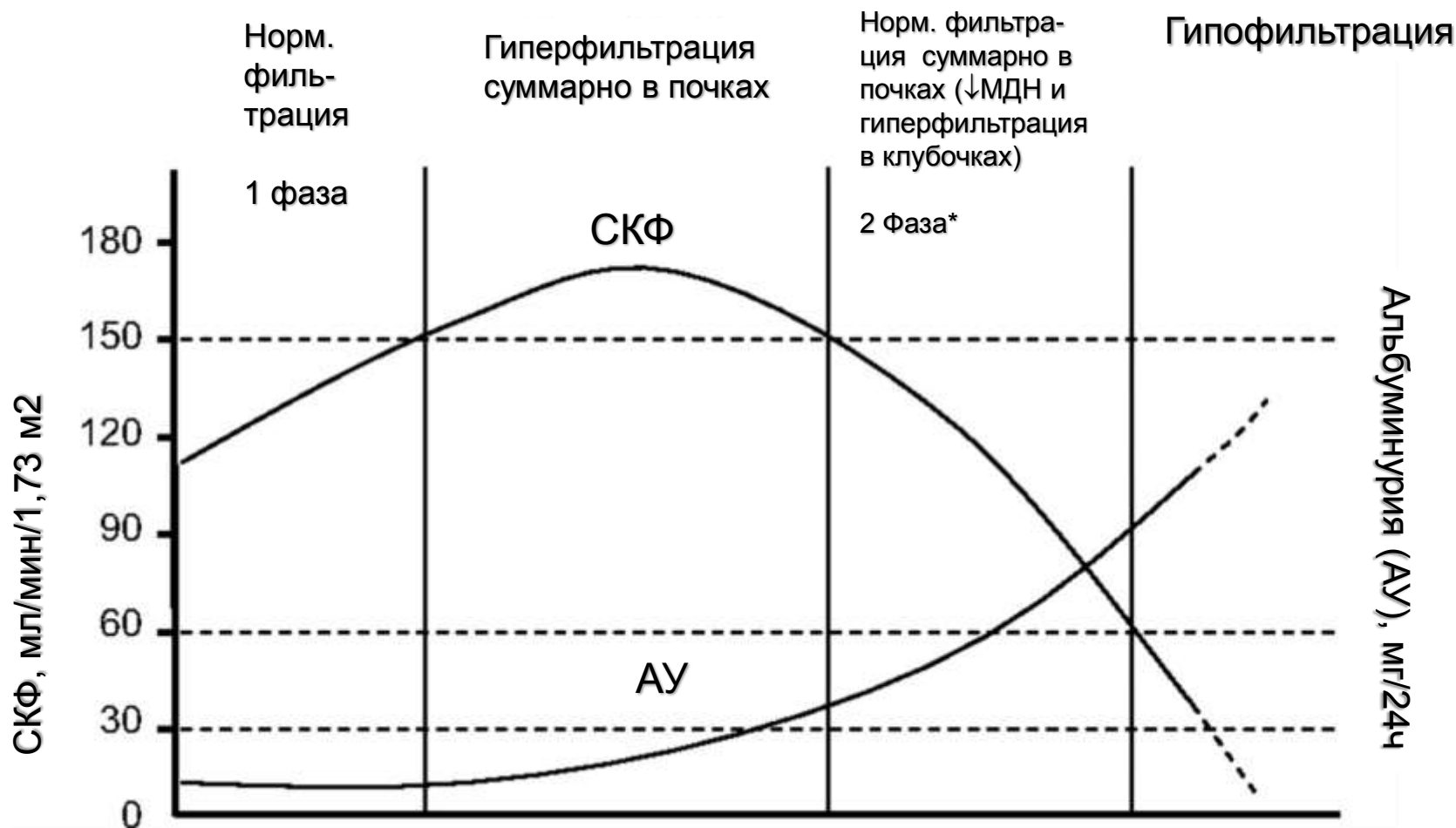
16-18 марта 2012 г. прошла конференция KDIGO для обсуждения спорных вопросов, касающихся диабетической болезни почек (ДБП) в г. Дели (Controversies Conference on Diabetic Kidney Disease)

Диабетическая нефропатия и диабетическая болезнь почек

- СКФ у пациентов с СД2 может снижаться еще до появления патологической альбуминурии/протеинурии
- Факторы риска прогрессирующего снижения СКФ без патологической протеинурии/альбуминурии:
 - женский пол
 - ожирение
 - дислипидемия (в частности, гипертриглицеридемия)
 - АГ
 - внутриклубочковая гипертензия/гиперфльтрация
- У части пациентов с СД2 снижение СКФ предшествует появлению развернутой нефропатии
- При СД2 в нефрбиоптате не всегда выявляются типичные гистологические изменения, характерные для пациентов с СД1

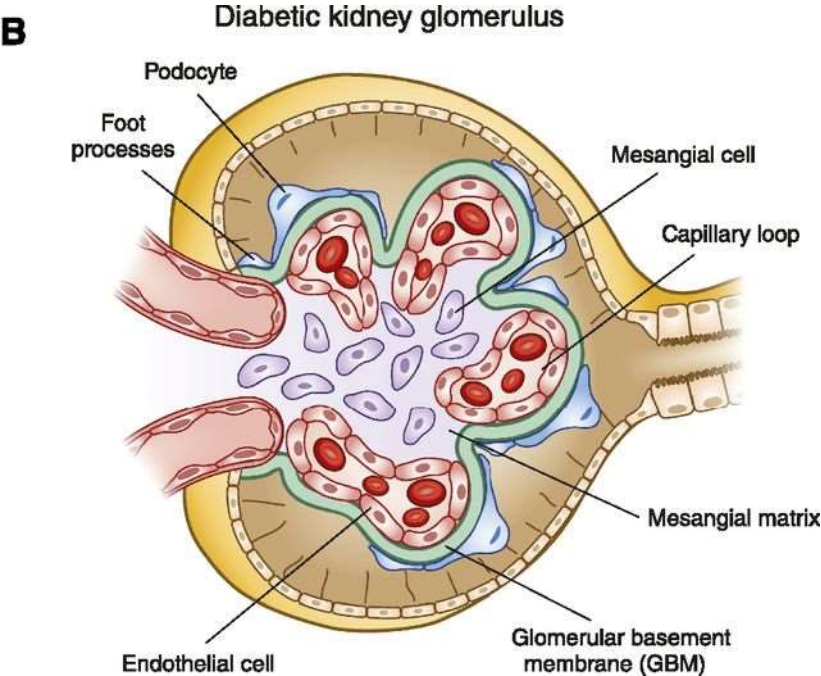
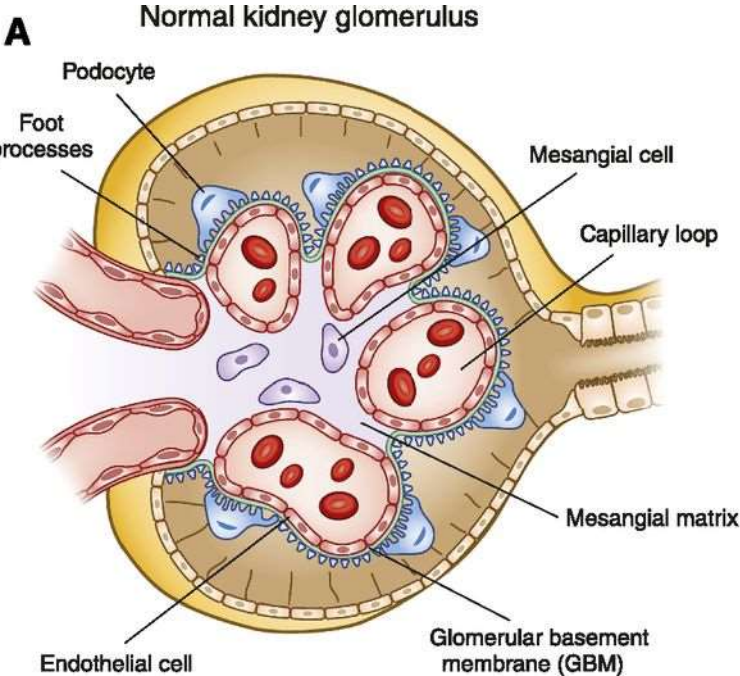
ПАТОГЕНЕЗ ДБП

Динамика СКФ (мл/мин/1,73 м²) и альбуминурии согласно теории внутриклубочковой гипертензии/гиперфльтрации Brenner B., et al., 2012

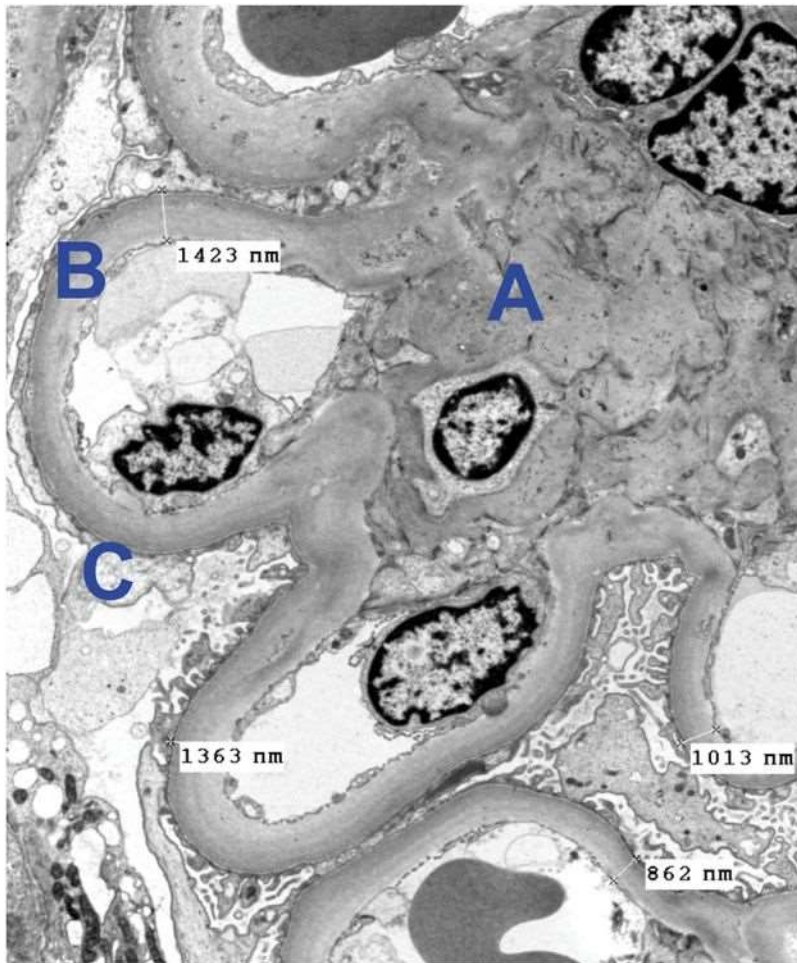


* - 2 фаза «нормальной СКФ» означает гиперфльтрацию при уменьшенной массе действующих нефронов

Схематическое изображение клубочка в норме и при ДБП

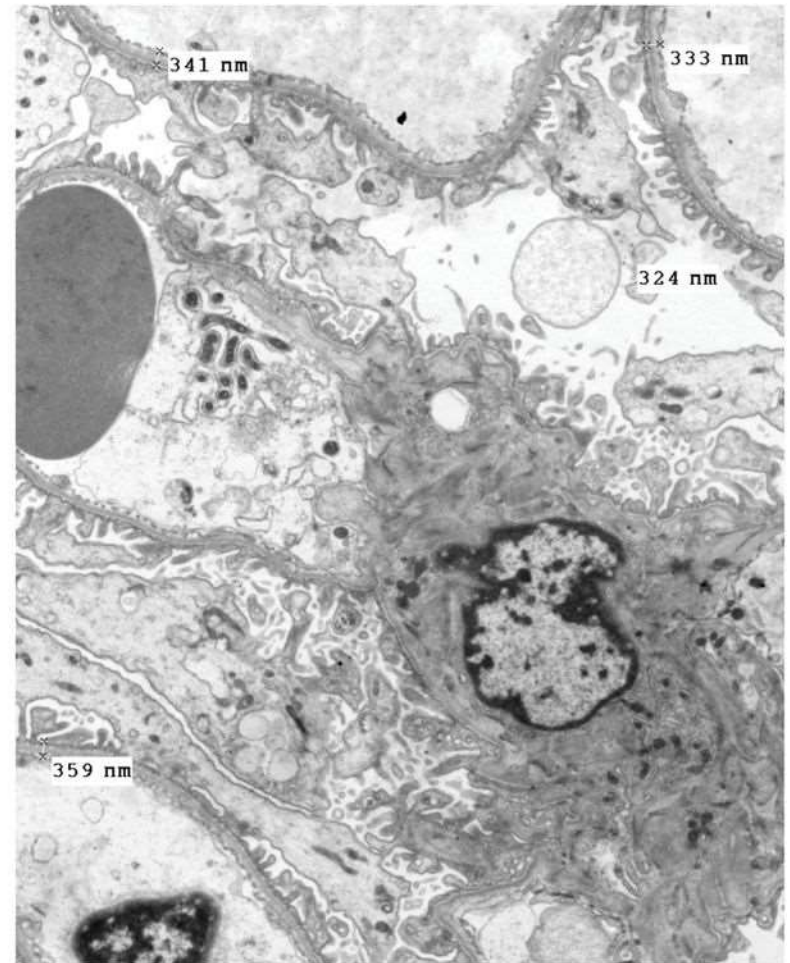


ЭМ при ДБГ и в норме



Диабетическая гломерулопатия

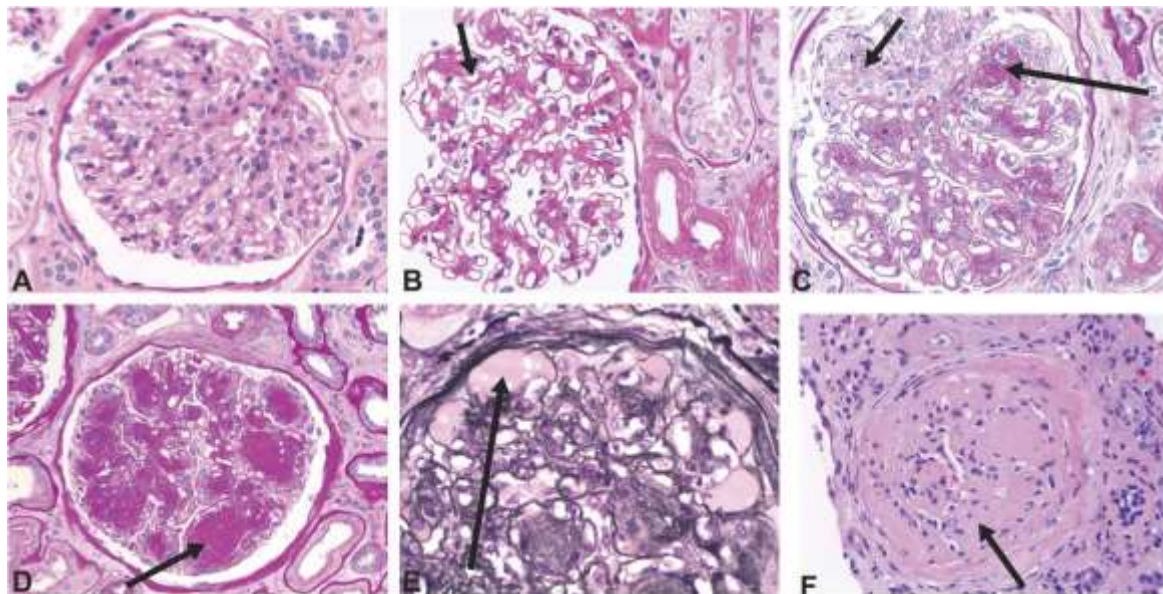
A – мезангий; B – ГБМ; C - подоцит



Нормальный клубочек

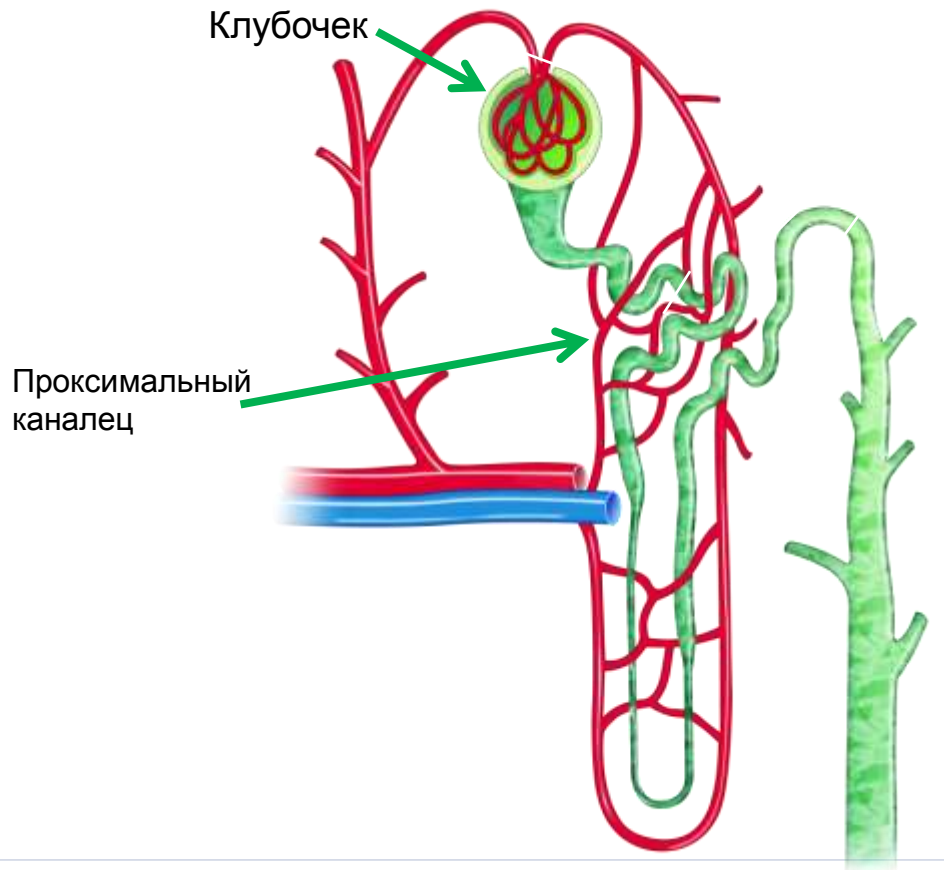
Диабетическая гломерулосклероз на разных стадиях

- A. Нормальный клубочек
- B. Диффузное расширения мезангия и пролиферация клеток мезангия
- C. Выраженное расширение мезангия и ранняя узловатость
- D. Накопление мезангиального матрикса с формированием узелков Киммельстиля-Вильсона
- E. Расширение капилляров с формированием микроаневризм
- F. Гиалиноз клубочка



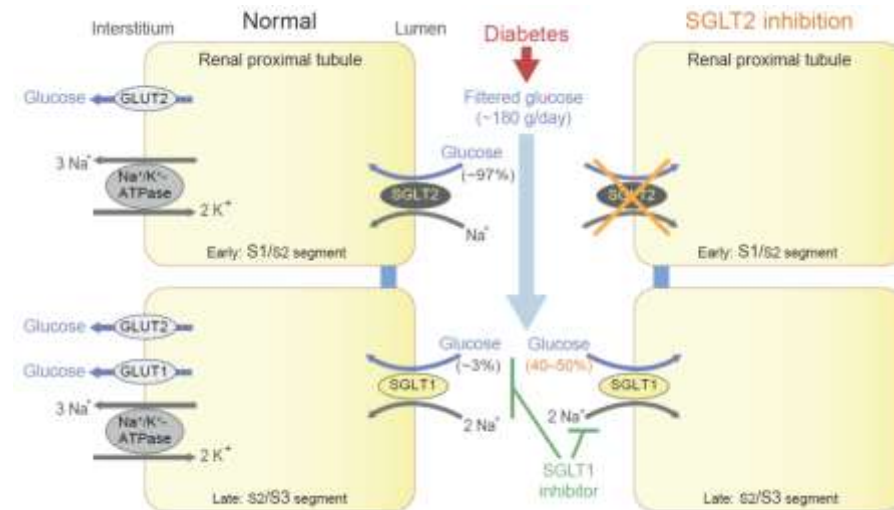
Реабсорбция глюкозы в проксимальных канальцах

Анатомия капилляров, SGLT1 и SGLT2



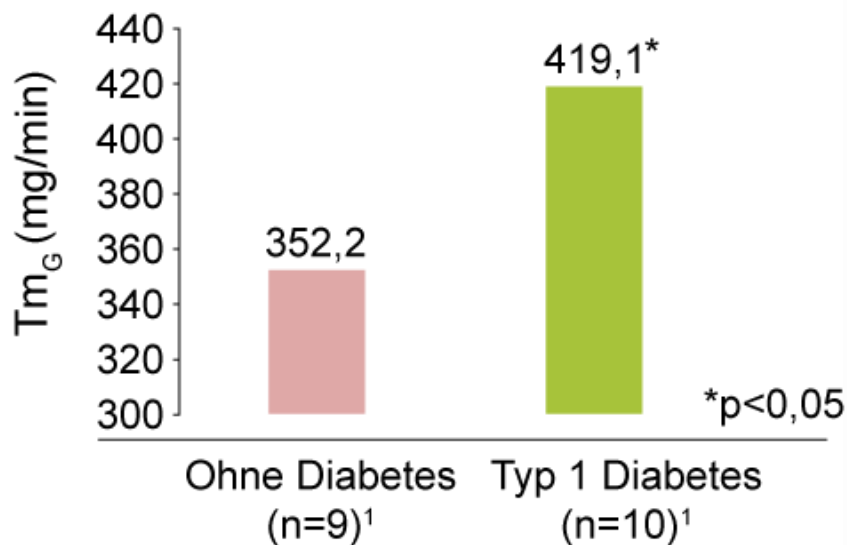
S1 & S2 сегменты:
SGLT2 отвечает за >90% реабсорбции глюкозы

S3 сегмент:
SGLT1 ответственен за остальные 10% реабсорбции глюкозы

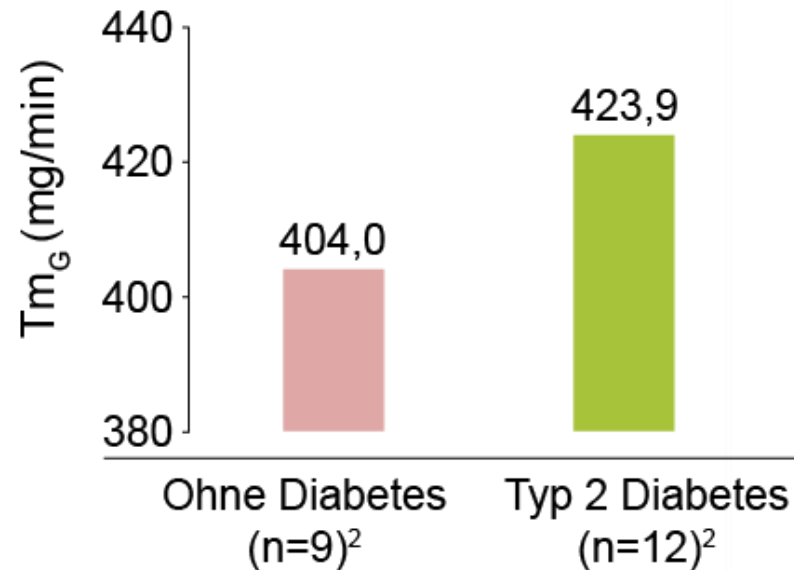


Tm_G глюкозы, поступившей в проксимальный каналец, у пациентов с сахарным диабетом существенно повышена

Tm_G повышен у пациентов с СД 1 типа



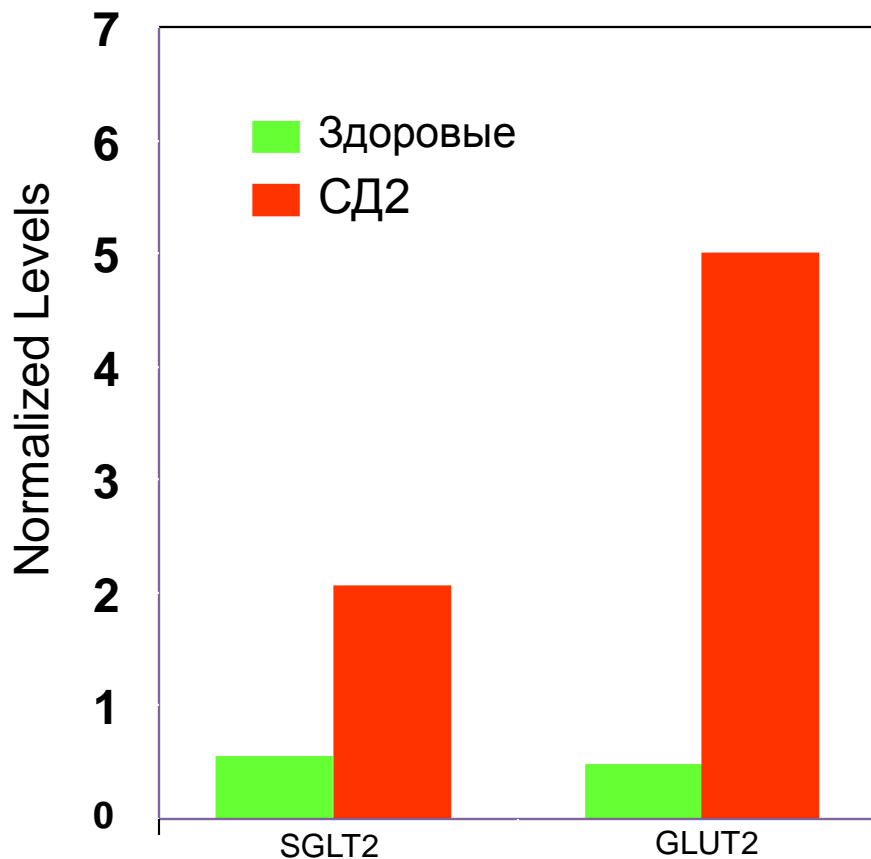
Tm_G повышен у пациентов с СД 2 типа



Tm_G : Максимальный транспорт глюкозы в ПК

Регуляция SGLT2 и реабсорбции глюкозы в почках при СД 2 типа

Экспрессия белка транспортера

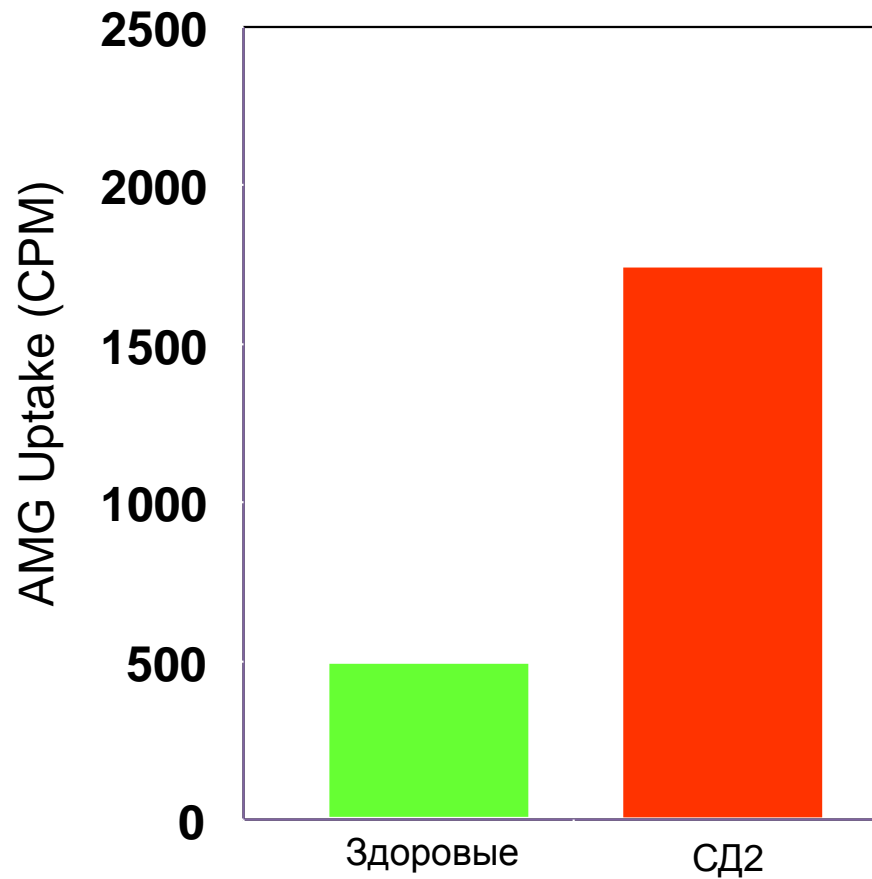


SGLT2 – глюкозо-натриевый ко-транспортер тип 2

GLUT2 - глюкозный транспортёр тип 2

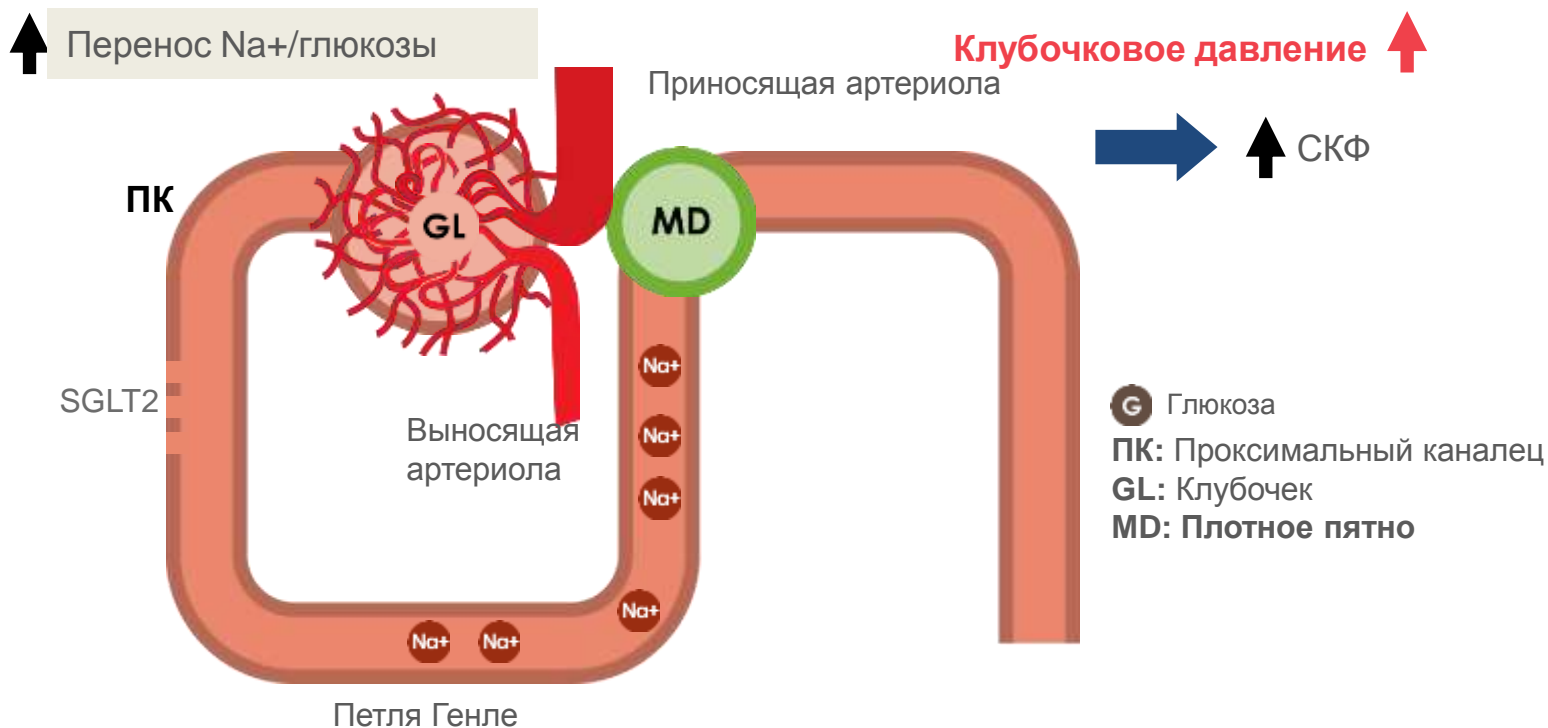
Rahmoune et al. Diabetes 2005;54:3427-34

Клеточный захват глюкозы*



* From HEPTECS (human exfoliated proximal tubular epithelial cells)

СД (гипергликемия) вызывает внутриклубочковую гипертензию/гиперфильтрацию



Почечная гемодинамика при гипергликемии

Лечение ДБП

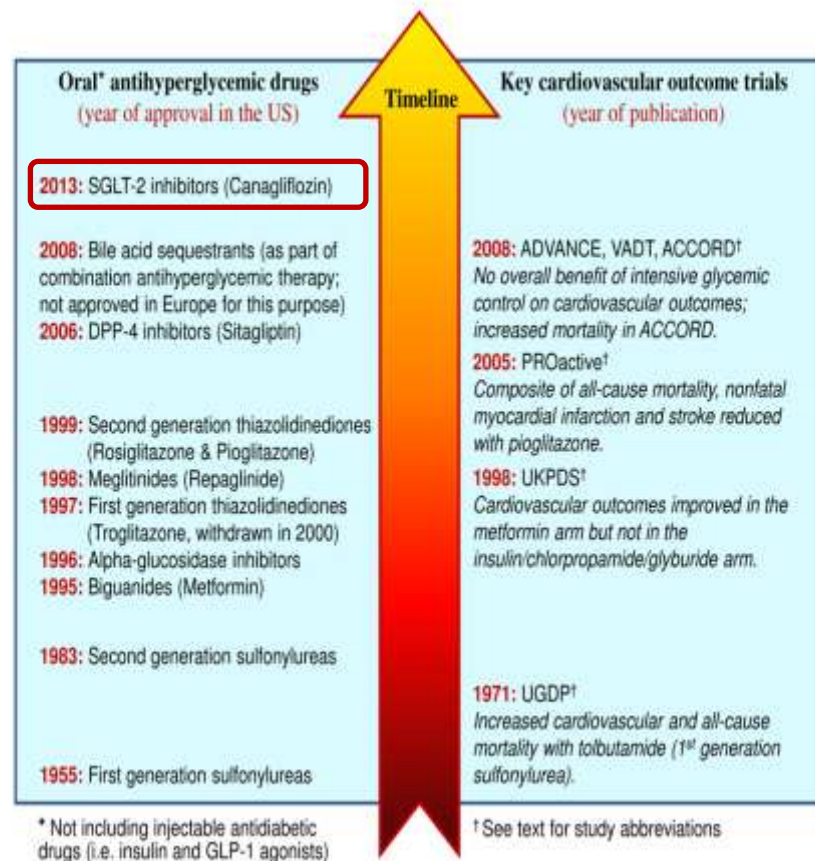
Ингибиторы SGLT2

Сахароснижающие препараты

- До недавнего времени существовало противоречие:
 - прогресс в создании новых антидиабетических средств входил в противоречие с данными, получаемыми в РКИ - отсутствие достоверного влияния на СС прогно:

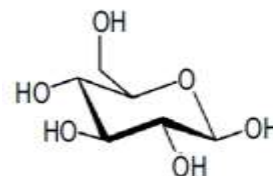
или

- напротив – нежелательные СС эффекты (в первую очередь, в отношении развития и прогрессирования ХСН)

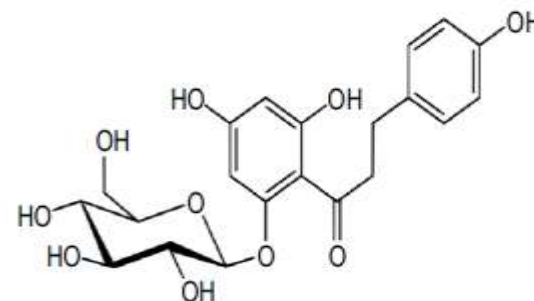


История создания ингибиторов SGLT2

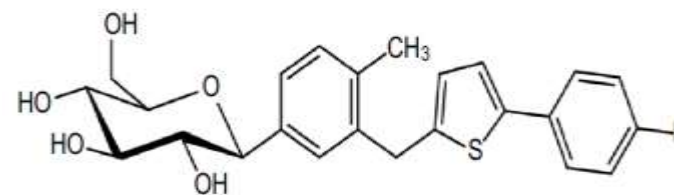
- Первый ингибитор SGLT2 - **флоризин** (выделен французскими химиками из коры яблони в 1835 году)
- Гипогликемический эффект показан на моделях СД у мышей
- Эффект обусловлен глюкозурией
- Флоризин - неселективный блокатор SGLT
- Практическое использование было невозможно из-за быстрой деградации бета-глюкозидазой
- Конец 1980-х годов – новый всплеск интереса к флоризину
- Успешная модификация для повышения селективности (ариловое кольцо) и замедления деградации (арилгликозидный остаток) – **канаглифлозин**



Glucose



Phlorizin



Canagliflozin

Основные ингибиторы НГЛТ-2

С-гликозиды:

- Канаглифлозин
- Дапаглифлозин
- Эмпаглифлозин
- Сотаглифлозин
- Тофоглифлозин
- Ипраглифлозин
- Люсеоглифлозин
- Эртуглифлозин

О-гликозиды:

- Флоризин
 - Серглифлозин
 - Ремоглифлозин
-

Основные ингибиторы НГЛТ-2

С-гликозиды:

- Канаглифлозин
- Дапаглифлозин
- Эмпаглифлозин
- **Сотаглифлозин** (*отказ в регистрации FDA – ↑риск кетоацидоза, одобрение EMEA для лечения СД 1 в качестве дополнения к инсулину*)
- Тофоглифлозин
- Ипраглифлозин
- Люсеоглифлозин
- Эртуглифлозин

О-гликозиды:

- Флоризин
- Серглифлозин
- Ремоглифлозин

Основные ингибиторы НГЛТ-2

С-гликозиды:

- Канаглифлозин
- Дапаглифлозин
- Эмпаглифлозин
- **Сотаглифлозин** (*отказ в регистрации FDA – ↑риск кетоацидоза, одобрение EMEA для лечения СД 1 в качестве дополнения к инсулину*)
- Тофоглифлозин
- Ипраглифлозин
- Люсеоглифлозин
- Эртуглифлозин

О-гликозиды:

- Флоризин
- Серглифлозин
- Ремоглифлозин

Сахароснижающая терапия и ХБП

Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference



OPEN

Vlado Perkovic^{1,2}, Rajiv Agarwal³, Paola Fioretto⁵, Brenda R. Hemmelgarn^{3,8,9,10}, Adeera Levin^{11,12,13}, Merlin C. Thomas^{4,5}, Christoph Wanner¹⁴, Bertram L. Kasiske¹⁵, David C. Wheeler¹⁶ and Per-Henrik Groop^{4,17,18,19}; for Conference Participants²⁰

- Большинство РКИ были посвящены изучению **СС безопасности**, однако, отчасти, независимо от их гипогликемического эффекта, некоторые классы препаратов, обеспечивают также **нефропротекцию**
- В частности, отчетливым нефропротективным эффектом обладают ингибиторы SGLT2, арГПП-1, иДПП-4



Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies^{1,2} · David A. D'Alessio³ · Judith Fradkin⁴ · Walter N. Kernan⁵ · Chantal Mathieu⁶ · Geltrude Mingrone^{7,8} · Peter Rossing^{9,10} · Apostolos Tsapas¹¹ · Deborah J. Wexler^{12,13} · John B. Buse¹⁴

Выбор сахароснижающего препарата у пациентов с установленными ХСН или ХБП

Преобладает ХСН или ХБП

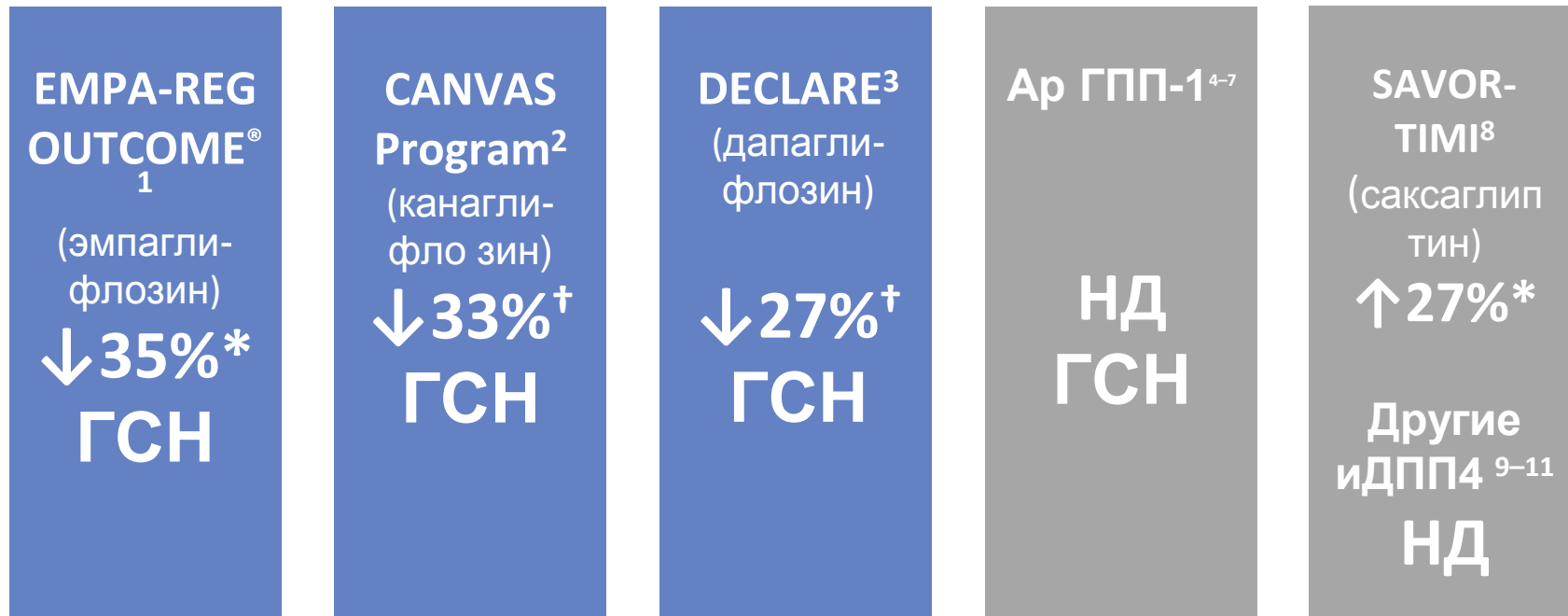
ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО

иSGLT-2 с доказанным эффектом на течение ХСН и/или ХБП на основании исследований по СС безопасности и при адекватной СКФ

ИЛИ

Если иSGLT-2 плохо переносится или противопоказан, СКФ ниже разрешенной, добавить Ар-ГПП-1 с доказанным СС преимуществами

Риск госпитализаций по причине СН при назначении различных классов сахароснижающих препаратов



* $P < 0.05$ [†]ознакомительный анализ

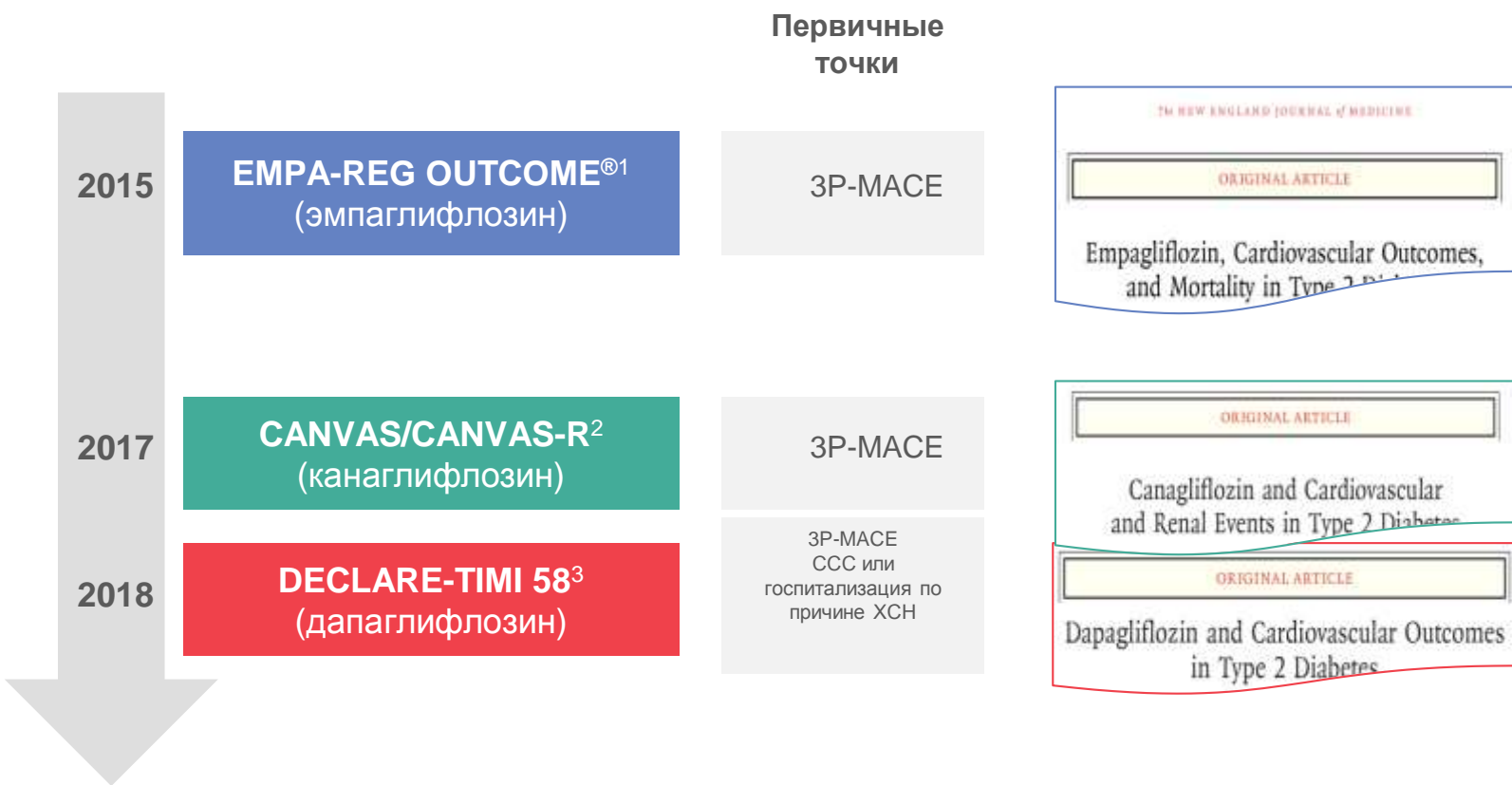
СН; сердечная недостаточность; ГСН: госпитализации по сердечной недостаточности; НД: недостоверно\$ Ар ГПП-1, агонисты рецепторов ГПП-1

Представленные препараты не показаны для снижения риска госпитализаций по СН. ГСН были вторичными конечными точками в исследованиях. Прямых сравнительных исследований между препаратами не проводилось.

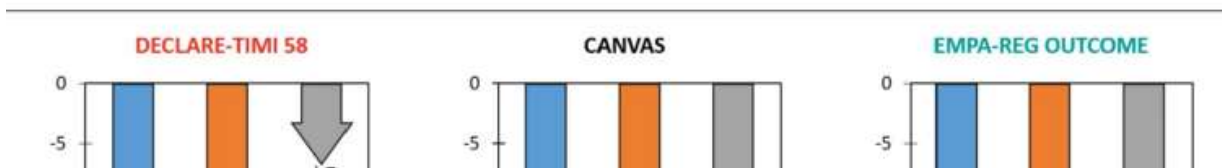
1. Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117–28. 2. Neal et al. N Engl J Med 2017;377:644–57. 3. Wiviott et al. N Engl J Med 2018;doi:10.1056/NEJMoa1812389. 4. Marso et al. N Engl J Med 2016;375:311–22. 5. Marso et al. N Engl J Med 2016;375:1834–44. 6. Pfeffer et al. N Engl J Med 2015;373:2247–57. 7. Holman et al. N Engl J Med 2017;377:1228–39. 8. Scirica et al. N Engl J Med 2013;369:1317–26. 9. White et al. N Engl J Med 2013;369:1327–35. 10. Green et al. N Engl J Med 2015;373:232–42. 11. McGuire et al. Circulation. 2019;139:351–61.

Опубликованы результаты РКИ 3-х иSGLT2 по сердечно-сосудистым исходам

Хотя исследования, в первую очередь предназначены для оценки результатов MACE, они доказали дополнительные преимущества при сердечной недостаточности и почечной патологии.



Снижение комбинированной конечной точки – 3 MACE* и риска госпитализаций



Снижение комбинированной конечной точки - риска госпитализаций по поводу СН и СС-смертности и отдельно – риск госпитализаций по поводу СН снизили все препараты – класс-эффект. Эмпаглифлозин и канаглифлозин снизили 3 MACE – у больных с ССЗ

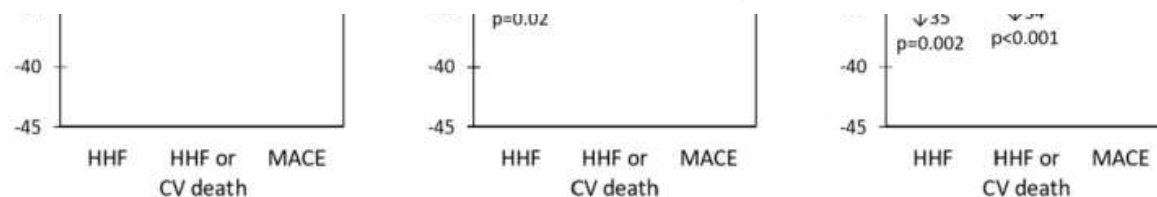


Fig. 4 Heart failure hospitalization (HHF), HHF and cardiovascular (CV) death, and major adverse cardiovascular event (MACE) relative risk reductions (RRRs) in the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58), Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME), and Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CRENCE) trials. Statistical outcomes displayed as RRR, p-value. RRRs were calculated from hazard ratios.

*3 MACE - основные неблагоприятные КВ события (нефатальный ИМ, неатальный инсульт, КВ смерть)

Сердечно-сосудистая смертность в РКИ с SGLT2

Исходы на 1,000 пациенто-лет

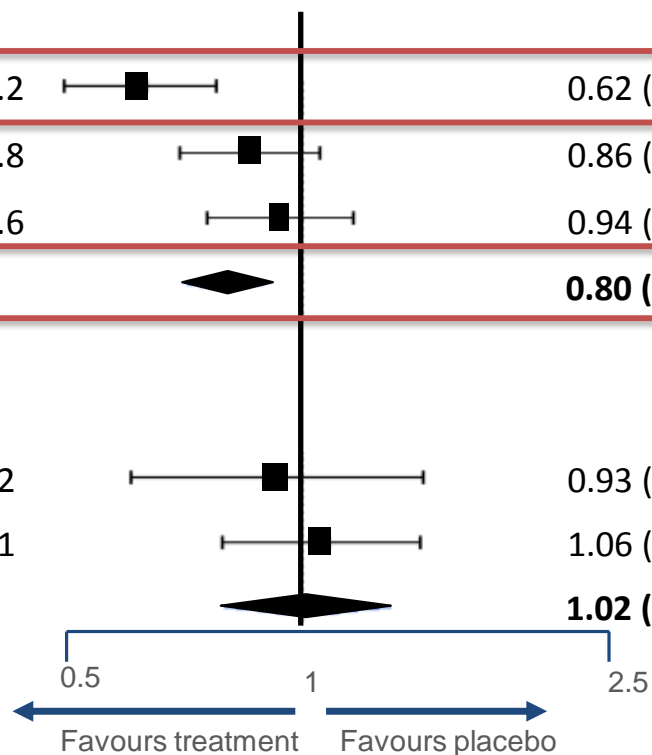
Название исследования	SGLT2 inhibitor	Placebo	Сердечно-сосудистая смертность HR (95% CI)	P-value
-----------------------	-----------------	---------	---	---------

Пациенты с ССЗАС

EMPA-REG OUTCOME ^{®1,4}	12.4	20.2	0.62 (0.49, 0.77)	
CANVAS Program ^{2,4}	14.8	16.8	0.86 (0.70, 1.06)	
DECLARE-TIMI 58 ^{3,4}	10.9	11.6	0.94 (0.76, 1.18)	
Все			0.80 (0.71, 0.91)	0.0005

Пациенты с факторами риска

CANVAS Program ^{2,4}	6.5	6.2	0.93 (0.60, 1.43)	
DECLARE-TIMI 58 ^{3,4}	4.4	4.1	1.06 (0.79, 1.42)	
Все			1.02 (0.80, 1.30)	0.89

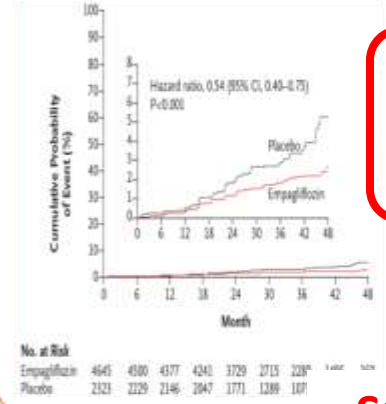


ССЗАС – сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, иНГЛТ-2- ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

1. Zinman B. et al. N Engl J Med 2015;373:2117–2128.
2. Neal B. et al. N Engl J Med. 2017;377:644–657.
3. Wiviott S. et al. N Engl J Med 2019;380:347–357.
4. Zelniker T.A. et al. Lancet 2019;393:31–39.

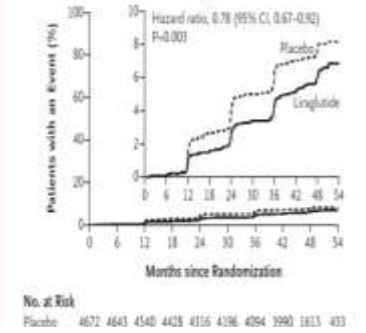
Основные почечные результаты в крупных РКИ по СС исходам

Post Hoc Composite Renal Endpoint of Doubling of sCr Levels With eGFR <45, Initiation of RRT and Death From Renal Disease¹



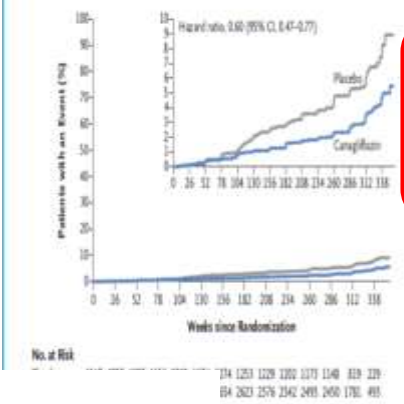
**EMPA-REG
OUTCOME
46% reduction¹**

Composite of New-Onset Persistent Macroalbuminuria, Doubling of the sCr Level With eGFR <45 mL/min⁵, Need for RRT for ESRD, or Death Due to Renal Disease²



**LEADER
22%
reduction²**

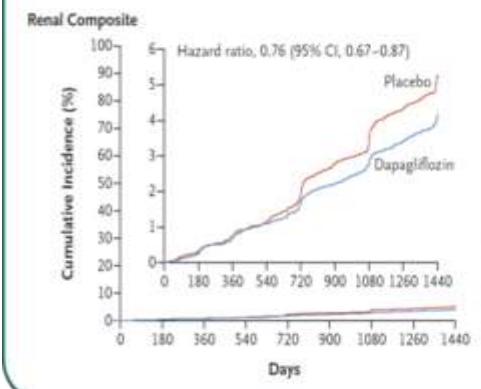
Composite of 40% Reduction in eGFR, Requirement for RRT, or Death from Renal Causes³



**CANVAS
programme
40% reduction³**

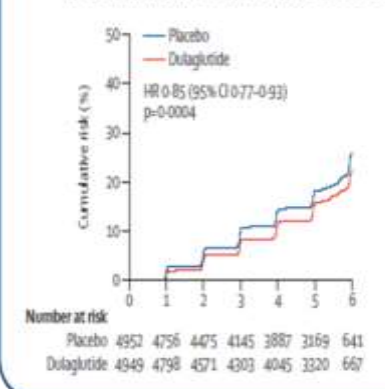
иSGLT2 оказывают более значимый нефропротективный эффект

≥40% Reduction or Death From Renal or CV Cause⁴



**DECLARE-TIMI 58
24% reduction⁴**

albuminuria, a Sustained Decline in eGFR of 30%, or Chronic RRT⁵

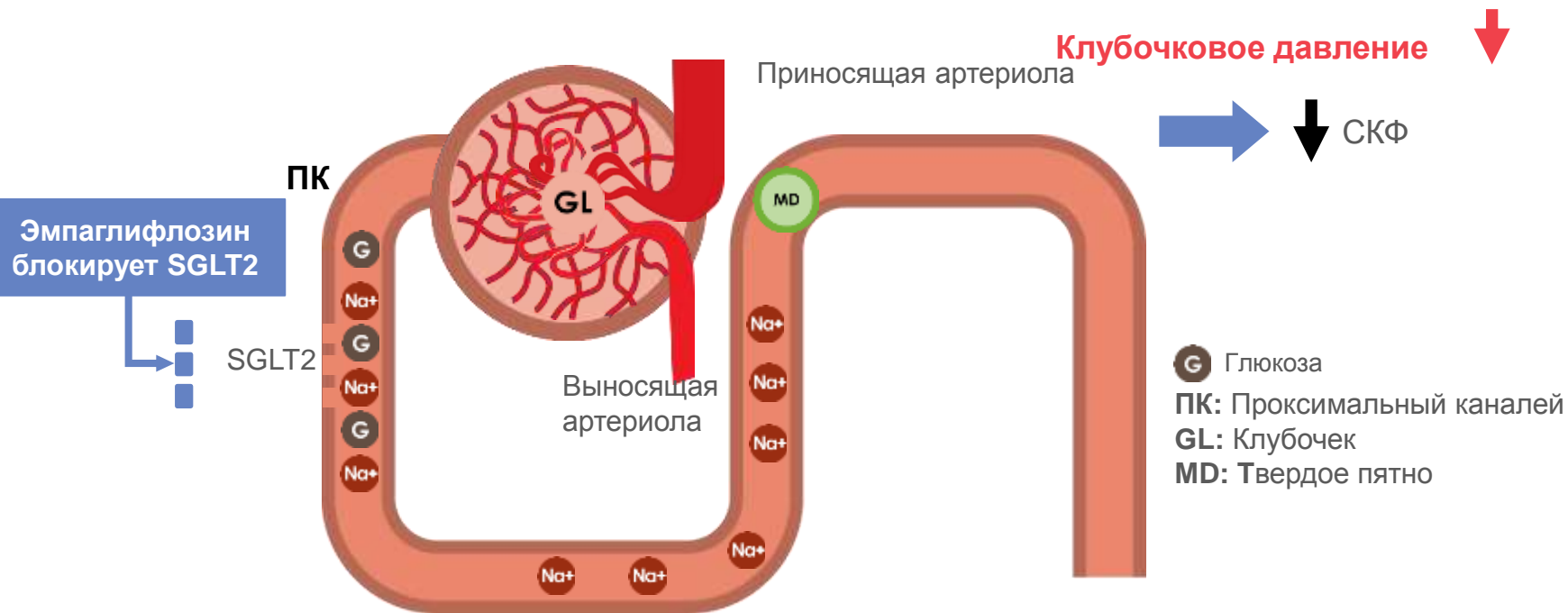


**REWIND
15% reduction⁵**

1. Wanner et al. N Engl J Med 2016;375:323-4. 2. Mann et al. N Engl J Med 2017;377:839-48. 3. Neal et al. N Engl J Med 2017;377:644-57. 4. Wiviott et al. New Engl J Med 2019;380:347-57. 5. Gerstein et al. Lancet 2019;394:121-30.



Эффекты iSGLT2 на внутриклубочковое давление

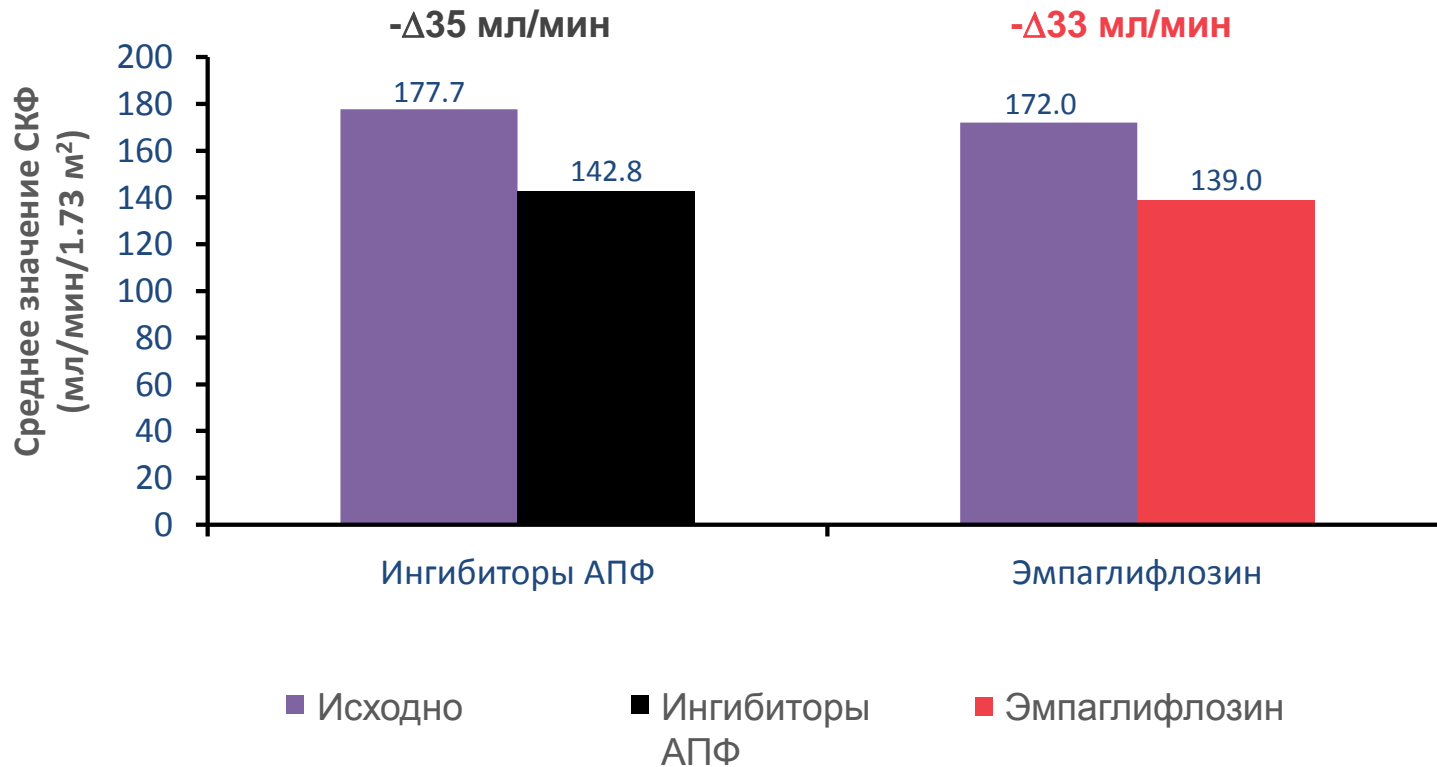


Почечная гемодинамика при терапии эмпаглифлозином

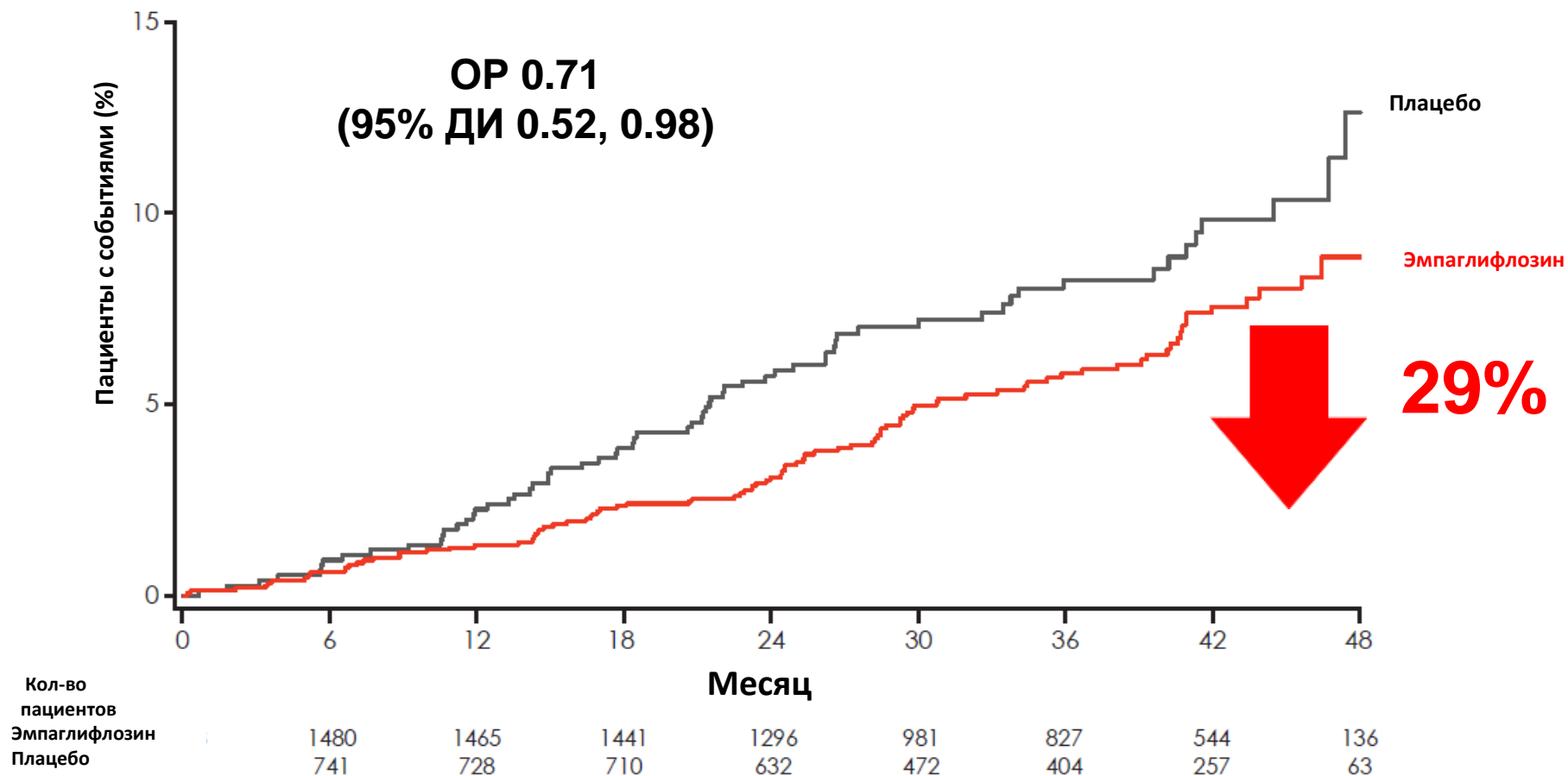
СКФ: скорость клубочковой фильтрации; SGLT2: натрийзависимый транспортёр глюкозы

Adapted from: Cherney D *et al.* *Circulation* 2014;129:587

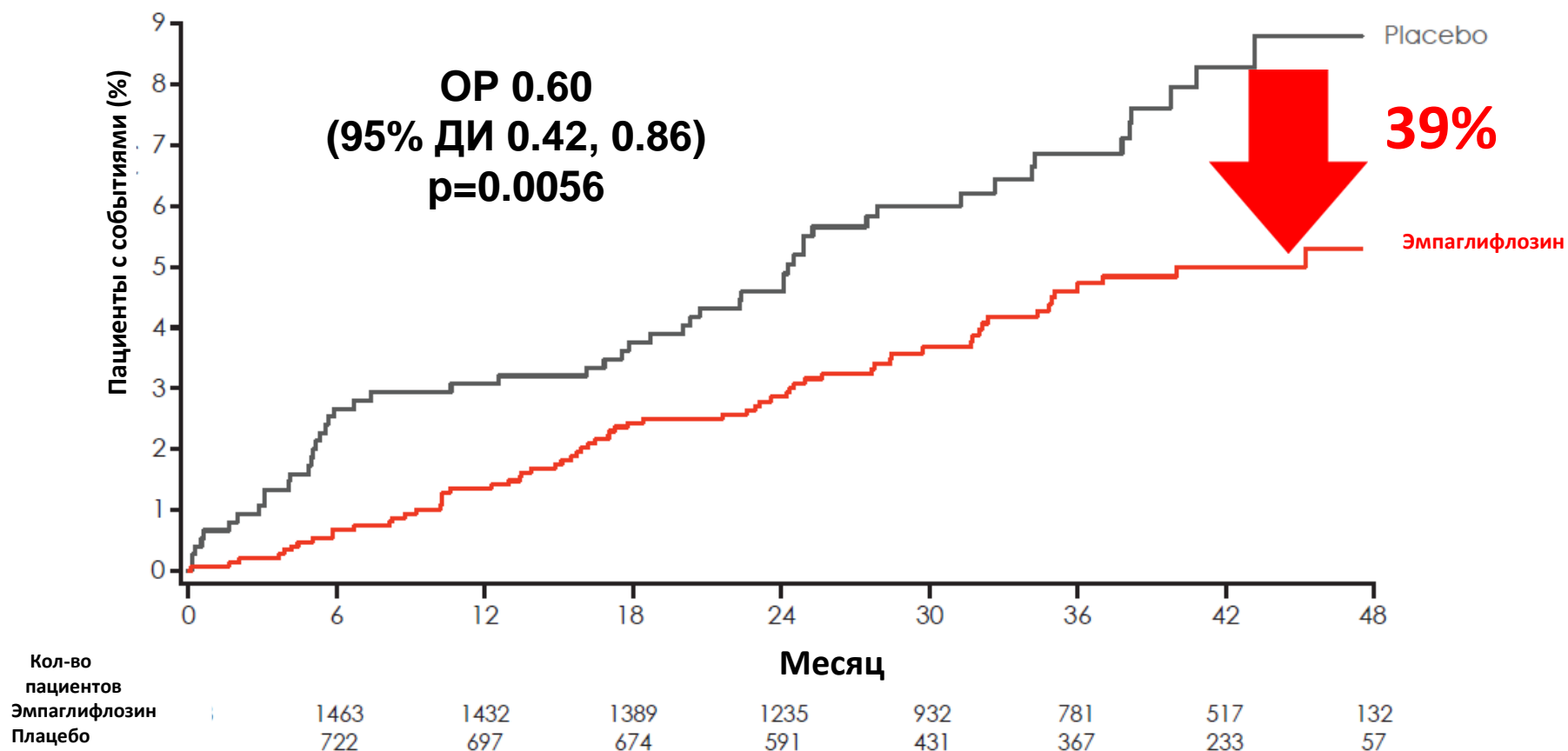
Влияние иАПФ и SGLT2i на клубочковую фильтрацию при СД 1^{1,2}



Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек

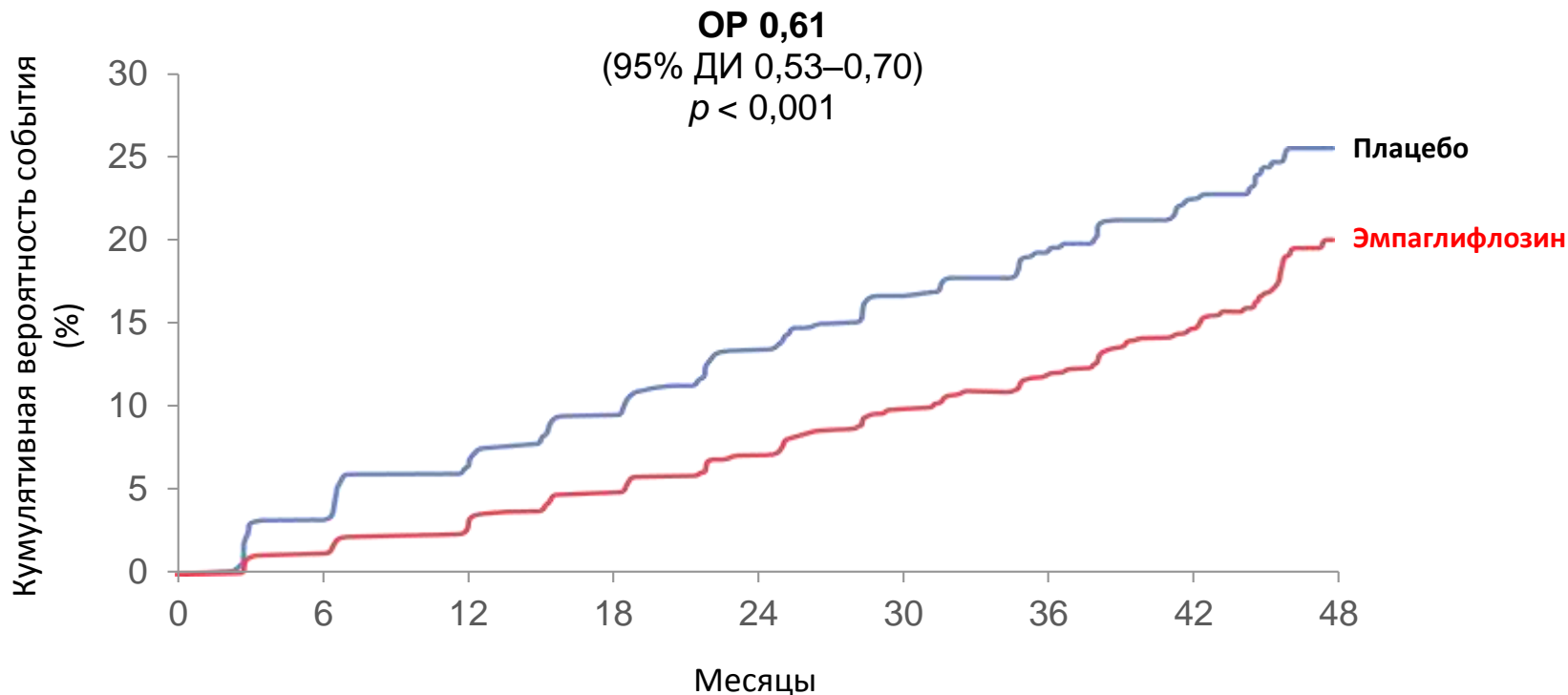


Госпитализации по поводу сердечной недостаточности пациентов СД2 и ХБП



Эмпаглифлозин замедляет прогрессирование ХБП у пациентов с СД2 на 39%¹

Развитие или усугубление нефропатии



Количество пациентов

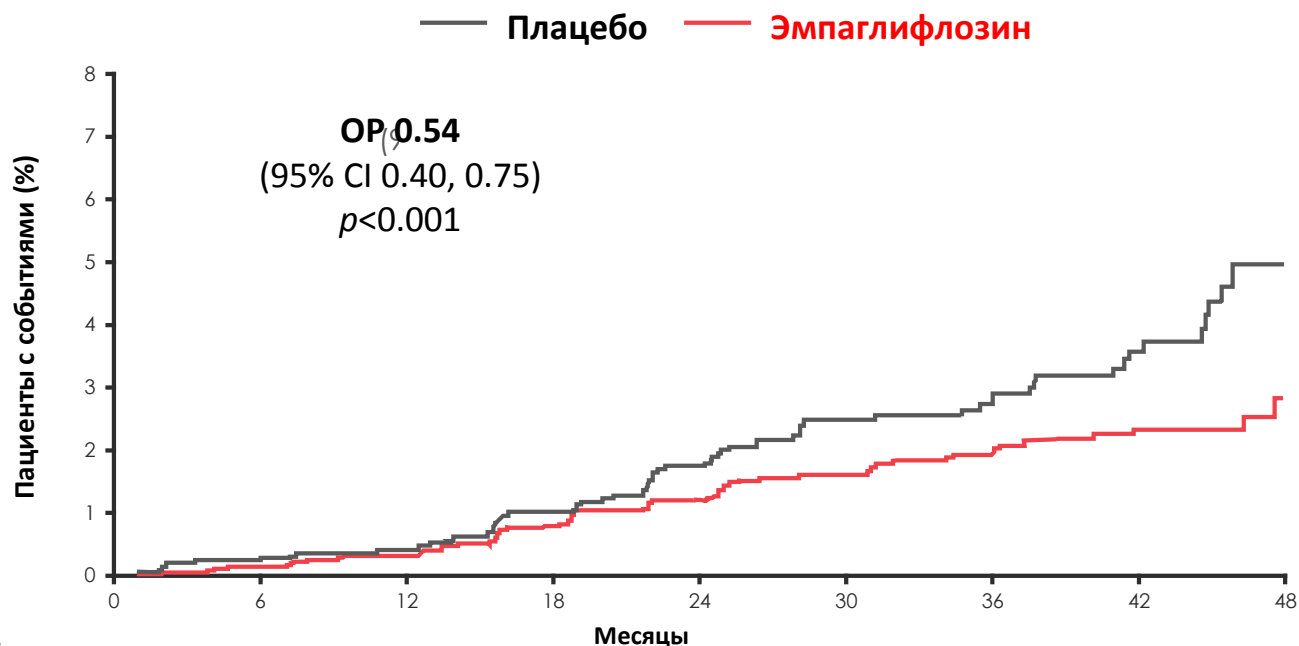
Эмпаглифлозин	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290	
Плацебо		2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

Оценка Каплана-Мейера. Пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

ОР основаны на результатах регрессионного анализа Кокса

ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; СД:2 сахарный диабет 2 типа

Кумулятивная частота удвоения креатинина сыворотки крови, начала почечной заместительной терапии или смерти, вызванные заболеванием почек

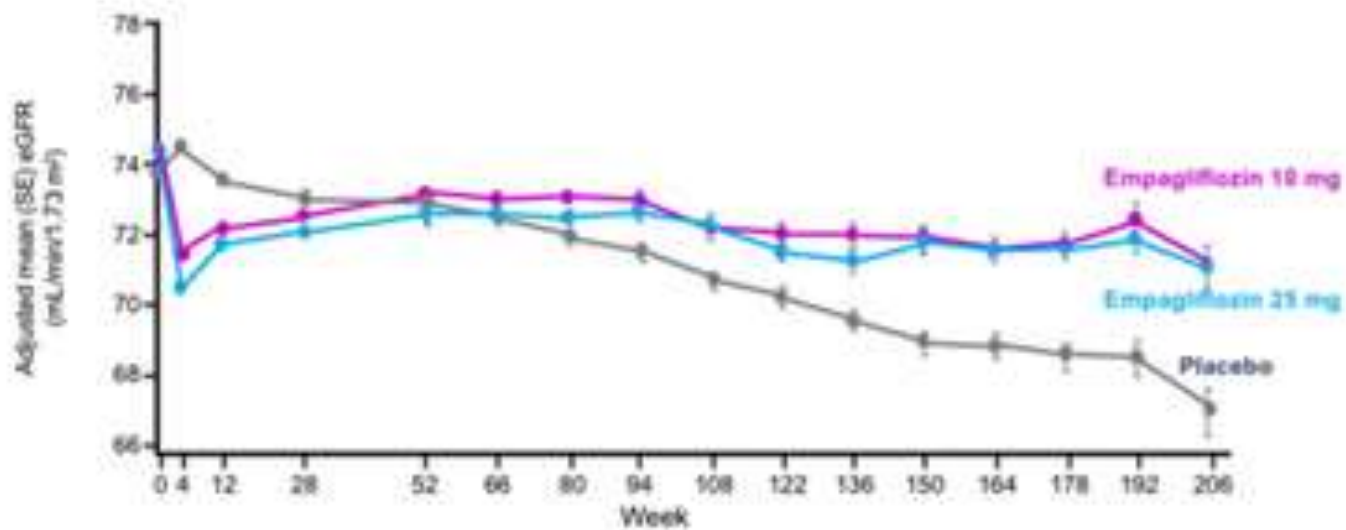


Но. Пациентов
Эмпаглифлозин
Плацебо

4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

Почечные эффекты ингибитора SGLT2 в дозе 10 мг и 25 мг

Динамика pCKФ



Placebo	2123	2295	2267	2208	2121	2064	1927	1881	1763	1479	1262	1123	877	731	488	171
Empagliflozin 10 mg	2122	2295	2264	2235	2162	2114	2012	2068	1839	1540	1314	1180	1024	795	513	193
Empagliflozin 25 mg	2122	2288	2269	2218	2158	2111	2008	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524	216

Missed model repeated measures analysis in the treated set (DC-AD)

EMPA-REG
Outcome

Рекомендации FDA по показаниям и дозировке иSGLT2 в соответствии с результатами КИ по кардиоваскулярным исходам

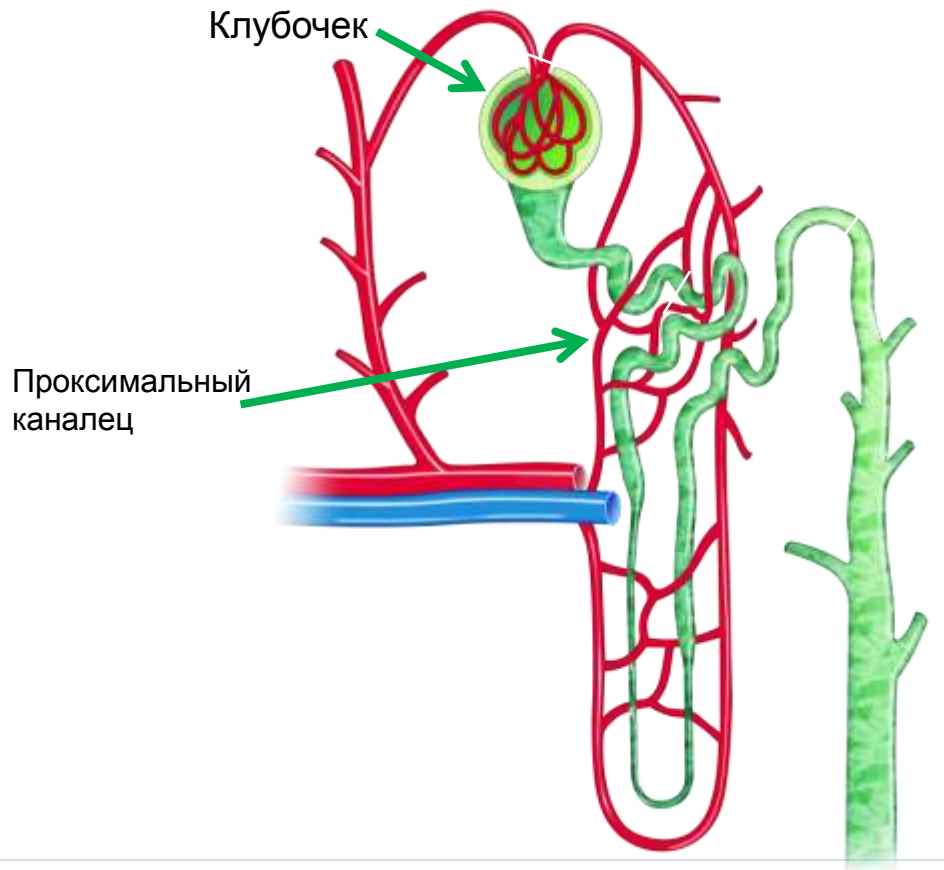
	Эмпаглифлозин	Канаглифлозин
Доза	10 мг в день PO 20 мг в день PO	100 мг в день PO Можно увеличить до 300 мг при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²
Показания, одобренные FDA	Улучшает контроль гликемии у взрослых с СД2 Снижает риск СС летальности у взрослых пациентов с СД2 и ССЗ	Улучшает контроль гликемии у взрослых с СД2
Коррекция дозы	рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² – коррекция дозы не требуется рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² - не начинать лечение,; прекратить лечение при стойком снижении рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м ² – коррекция дозы не требуется рСКФ 45 -59 мл/мин/1,73 м ² - доза не более 100 мг в день; рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² - не начинать лечение; прекратить лечение при стойком снижении рСКФ < 45 мл/мин/1,73

Рекомендации FDA по показаниям и дозировке иSGLT2 в соответствии с результатами КИ по кардиоваскулярным исходам

	Эмпаглифлозин	Канаглифлозин
Доза	10 мг в день РО 20 мг в день РО	100 мг в день РО Можно увеличить до 300 мг при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²
Показания, одобренные FDA	Улучшает контроль гликемии у взрослых с СД2 Снижает риск СС летальности у взрослых пациентов с СД2 и ССЗ	Улучшает контроль гликемии у взрослых с СД2
Коррекция дозы	рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² – коррекция дозы не требуется рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² - не начинать лечение,; прекратить лечение при стойком снижении рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м ² – коррекция дозы не требуется рСКФ 45 -59 мл/мин/1,73 м ² - доза не более 100 мг в день; рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² - не начинать лечение; прекратить лечение при стойком снижении рСКФ < 45 мл/мин/1,73

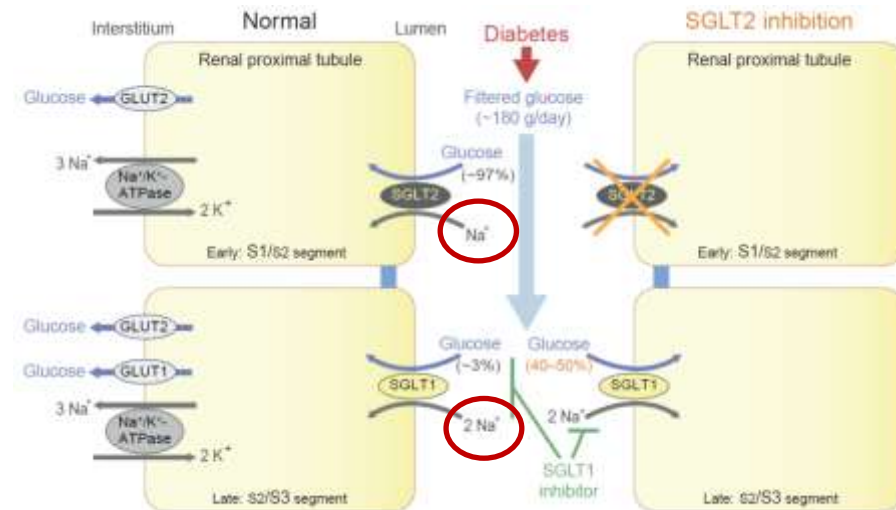
Реабсорбция глюкозы в проксимальных канальцах

Анатомия капилляров, SGLT1 и SGLT2



S1 & S2 сегменты:
SGLT2 отвечает за >90% реабсорбции глюкозы

S3 сегмент:
SGLT1 ответственен за остальные 10% реабсорбции глюкозы



Селективность и другие качества

Наименование	Селективность: SGLT2 / SGLT1	Смах, ч	Связь с белком, %	T _{1/2} , ч	Объем расп., л	Метаболизм
Канаглифлозин	>250	1,5	86	12,4	74	глюкурон
Дапаглифлозин	>1200	1-2	99	10,6-13,1	83,5	глюкурон
Эмпаглифлозин	>2500	2	91	12,9	91	глюкурон

Есть еще 4 изоформы SGLT: SGLT3, SGLT4, SGLT5, SGLT6, к ним все ингибиторы высоко селективны.

Trujillo J.M. , Nuffer W.A. Pharmacotherapy. 2017;37(4):481-491

Goldenberg R.M. , Berard L.D. , Cheng A.Y. Clin Ther. 2016;38(12):2654-2664

Tang H. , Li D. , Zhang J. et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Feb 27. doi: 10.1111/dom.12917

Cinti F. et al. Drug Design, Development and Therapy 2017;11 2905–2919

Grempler R. et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 14: 83–90, 2012.

Селективность и другие качества

Наименование	Селективность: SGLT2 / SGLT1	Смах, ч	Связь с белком, %	T _{1/2} , ч	Объем расп., л	Метаболизм
Канаглифлозин	>250	1,5	86	12,4	74	глюкурон
Дапаглифлозин	>1200	1-2	99	10,6-13,1	83,5	глюкурон
Эмпаглифлозин	>2500	2	91	12,9	91	глюкурон

Есть еще 4 изоформы SGLT: SGLT3, SGLT4, SGLT5, SGLT6, к ним все ингибиторы высоко селективны.

Trujillo J.M. , Nuffer W.A. Pharmacotherapy. 2017;37(4):481-491

Goldenberg R.M. , Berard L.D. , Cheng A.Y. Clin Ther. 2016;38(12):2654-2664

Tang H. , Li D. , Zhang J. et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Feb 27. doi: 10.1111/dom.12917

Cinti F. et al. Drug Design, Development and Therapy 2017;11 2905–2919

Grempler R. et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 14: 83–90, 2012.

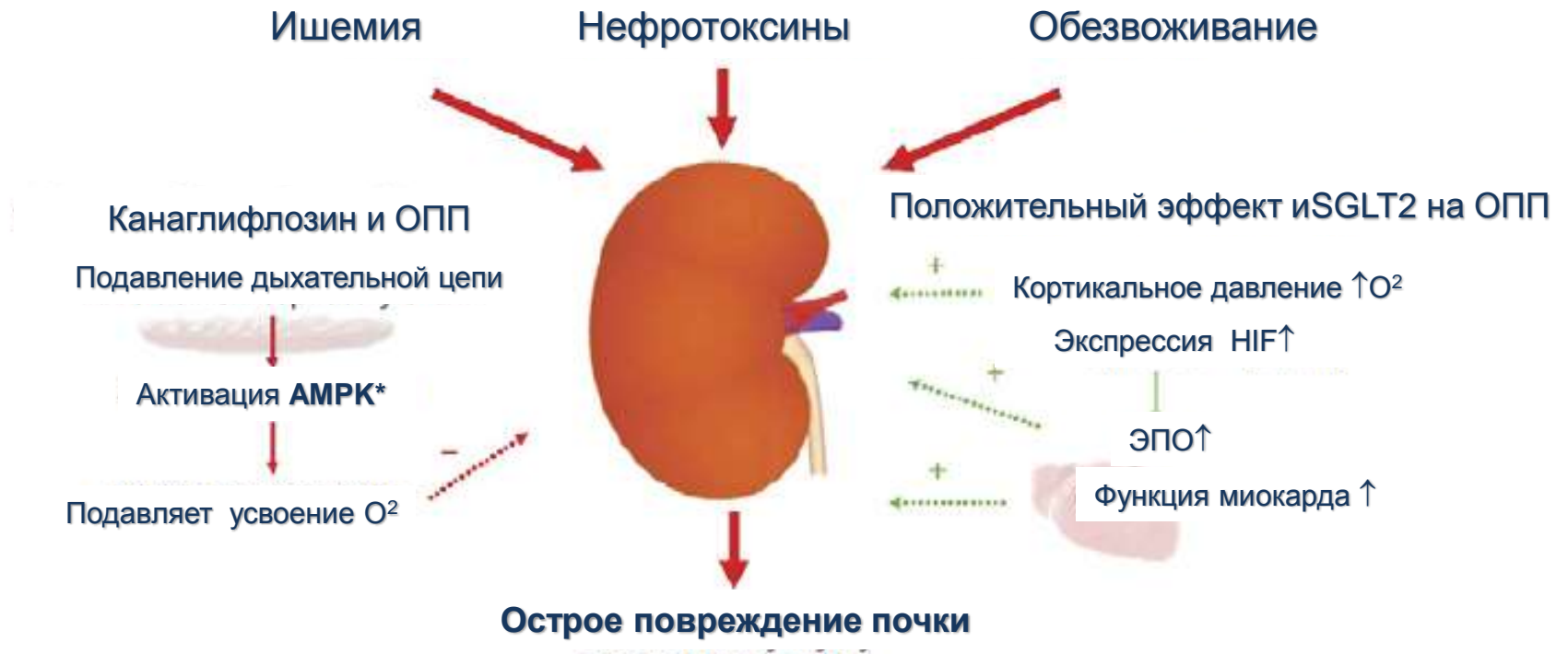
Review Article

The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Might Be a New Approach for the Prevention of Acute Kidney Injury

With regard to prevention of acute renal failure, however, only Empagliflozin seems to be promising, Dapagliflozin has been controverted, whereas in particular Canagliflozin might even have negative effects.



- Касательно предотвращения ОПП:
 - по-видимому только **Эмпаглифлозин** показал обнадеживающие результаты
 - Дапаглифлозин – противоречивый результат
 - Канаглифлозин может оказать даже негативный эффект

Класс-эффект иSGLT2 на ОПП



*AMPK-activated protein kinase

РКИ, исследующие эффективность ингибиторов НГЛТ-2 при ХСН и ХБП у больных без СД

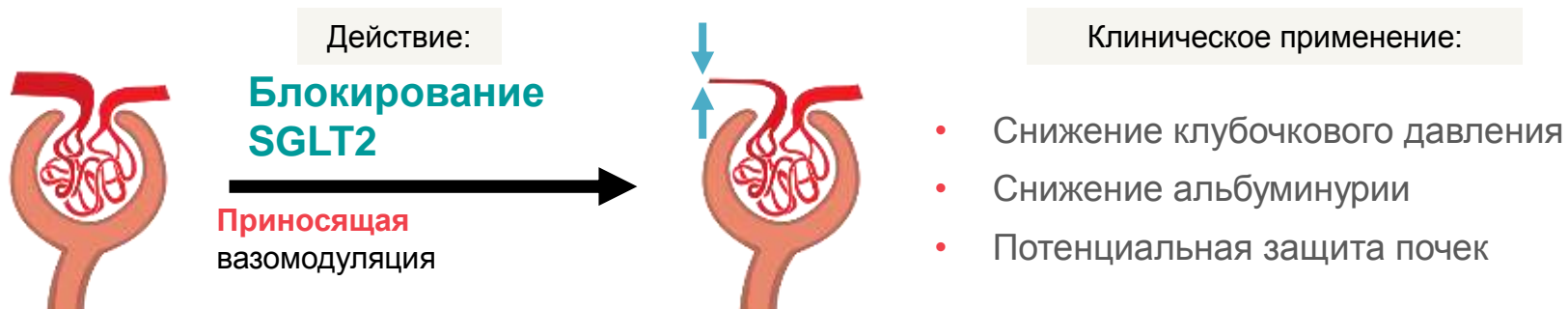
	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
 HF	EMPERIAL-Reduced⁸/-Preserved⁹ Exercise capacity (distance walked in 6 minutes) 600 patients	No major RCT currently announced	Dapa-HF³/DELIVER⁴ Time to CV death, HHF or urgent HF visit (composite) in patients with HFrEF/HFpEF, with or without T2D 9,444 patients
 CKD	EMPA-KIDNEY⁵ Time to progression of renal disease or CV death (composite) in patients with CKD, with or without T2D 5,000 patients	CREDESCENCE⁶ Time to progression of renal disease or CV death (composite) in patients with CKD and T2D 4,402 patients	Dapa-CKD⁷ Time to progression of renal disease or CV death (composite) in patients with CKD, with or without T2D 4,000 patients

SGLT2 inhibitors, including empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin, are NOT indicated for the treatment of HF, renal disease or patients without diabetes

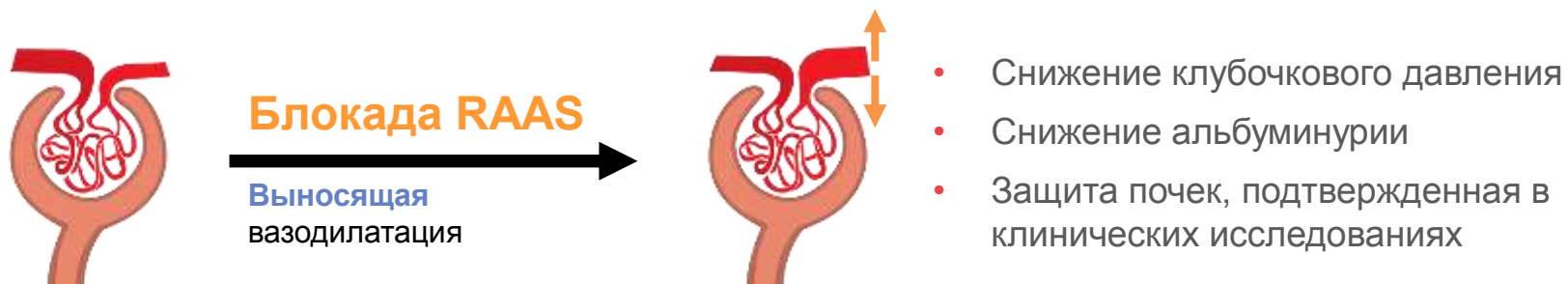
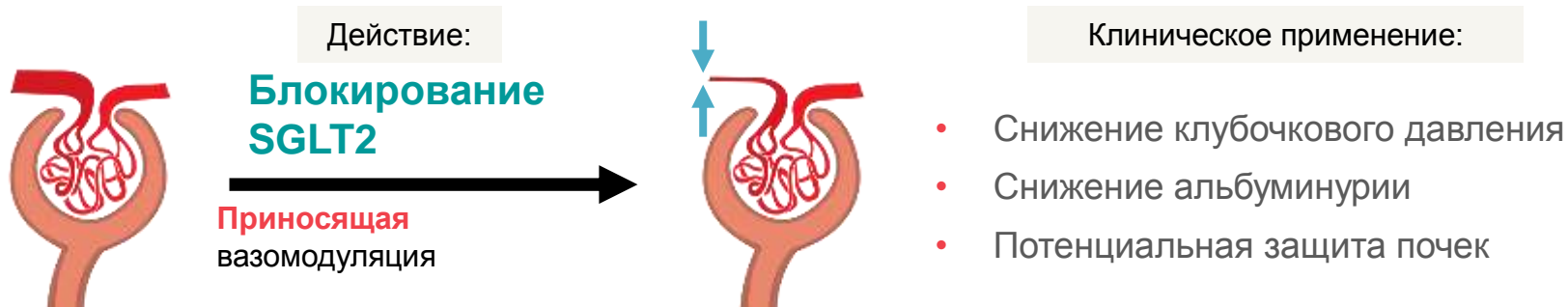
CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVOT, CV outcomes trial; HF, heart failure; HFp/rEF, HF with preserved/reduced ejection fraction; HHF, hospitalisation for HF; pEF, preserved ejection fraction; RCT, randomised controlled trial; SGLT2, sodium–glucose transporter 2; T2D, type 2 diabetes.

1. NCT03057977. 2. NCT03057951. 3. NCT03036124. 4. NCT03619213. 5. NCT03594110. 6. NCT02065791. 7. NCT03036150. 8. NCT03448419. 9. NCT03448406

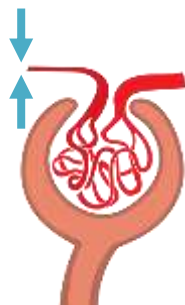
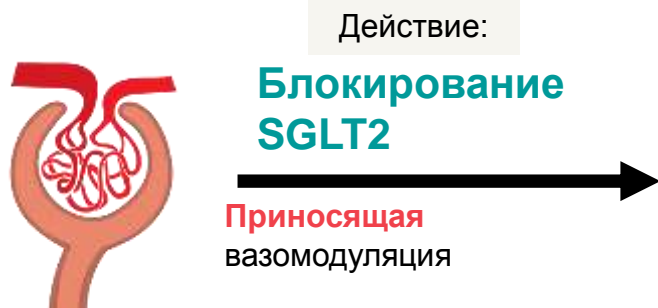
Оценка перспектив — двойное блокирование SGLT2 и RAAS



Оценка перспектив — двойное блокирование SGLT2 и RAAS

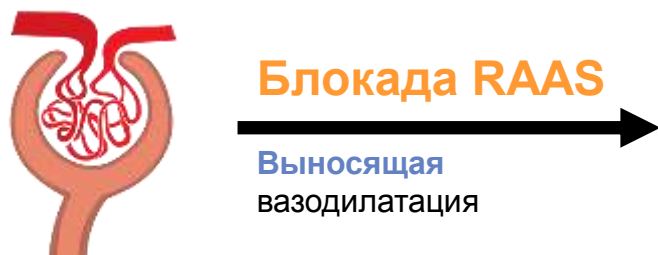


Оценка перспектив — двойное блокирование SGLT2 и RAAS

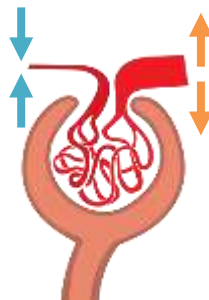


Клиническое применение:

- Снижение клубочкового давления
- Снижение альбуминурии
- Потенциальная защита почек



- Снижение клубочкового давления
- Снижение альбуминурии
- Защита почек, подтвержденная в клинических исследованиях



- Перспектива нормализации внутриклубочкового давления
- Дополнительное снижение внутриклубочкового давления (?)
- Перспектива долгосрочной защиты почек (?)

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!
