



Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

Сердечно-почечно-протективная терапия у больных ХБП - НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Н.Н. Кулаева, доцент кафедры
внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии
г. Санкт-Петербург, 28 мая 2021г.

Доклад Кулаевой Н.Н.

XX Северо-Западная

Хроническая болезнь почек (ХБП) остается важной проблемой здравоохранения.

28-29 мая 2021

ХБП вносит значительный вклад в заболеваемость сердечно-сосудистой патологией, смертность от всех причин и снижение качества жизни.

Доклад Кулаевой Н.Н.

XX Северо-Западная

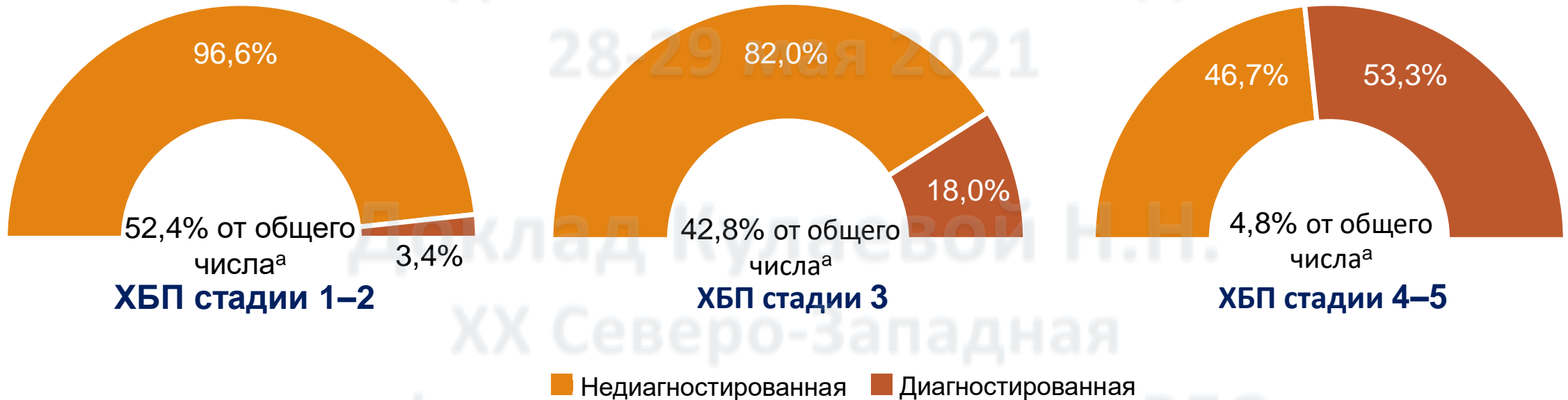
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet. 2020;395:709-733

Высокая распространенность недиагностированных случаев ХБП, особенно на ранних стадиях заболевания

Была проведена оценка распространенности ХБП среди 9307 пациентов с СД2 в 466 медицинских центрах первичного звена в США; эти данные были использованы для определения категорий поставленного диагноза, ранее поставленного врачом первичного звена, как истинно положительные (диагноз ХБП), ложноотрицательные (недиагностированная ХБП), истинно отрицательные (без ХБП) или ложноположительные (без ХБП)¹

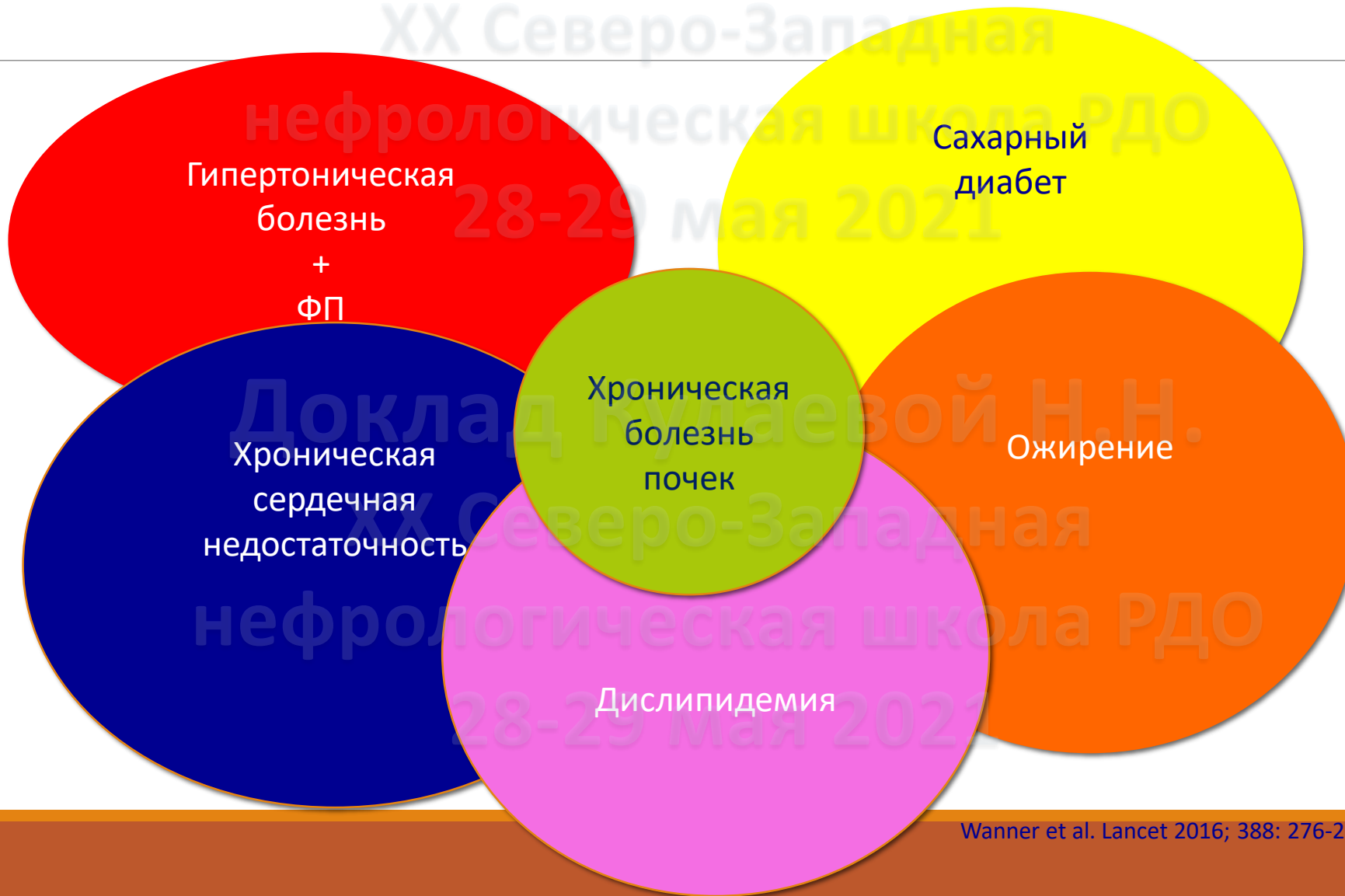


Высокая распространенность недиагностированной ХБП может быть обусловлена бессимптомным течением ХБП на ранних стадиях. Как правило, симптоматика проявляется на стадиях 4 или 5^{2,3}

^а Процент исследуемой популяции с ХБП на указанной стадии.

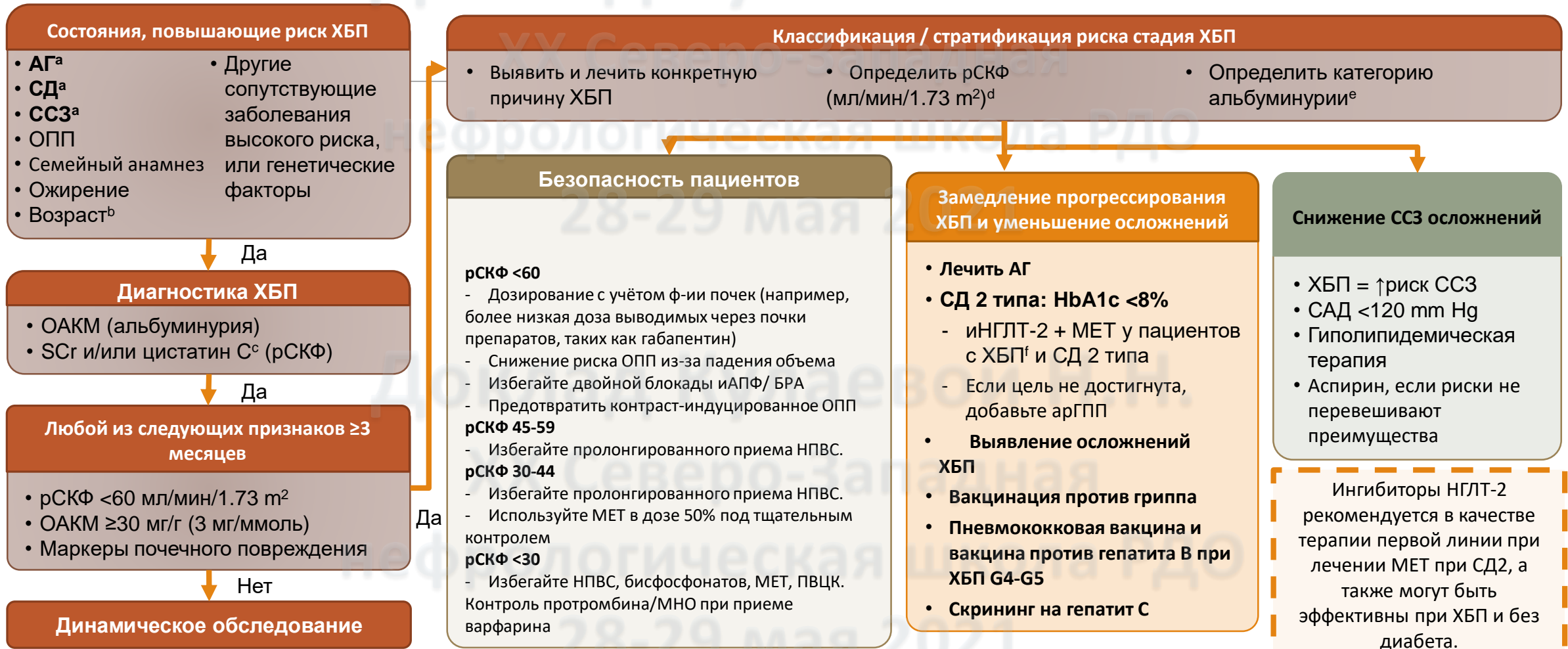
ХБП = хроническая болезнь почек; СД2 = сахарный диабет типа 2

Факторы риска развития ХБП



Алгоритм ранней диагностики, стратификации риска и лечения ХБП

Доклад Кулаевой Н.Н.
УУ Сергеева
Нефрологическая школа РДО
28-29 мая



а - Пациенты с АГ, СД или ССЗ должны пройти скрининг на ХБП; б - Уход за пожилыми людьми или людьми с ограниченной продолжительностью жизни, включая необходимость скрининга на ХБП и рекомендаций по лечению, должен быть индивидуальным, исходя из клинического статуса и предпочтений пациента. с - Если рСКФ через Кр.сыв. составляет 45–59 мл/мин/1,73 м² или у людей с низкой мышечной массой, хроническими заболеваниями, недоеданием или другими обстоятельствами, назначьте цистатин С для оценки СКФ: G1 = ≥90; G2 = 60-89; G3a = 45-59; G3b = 30-44; G4 = 15-29; G5 = <15; eA1 (нормальный или легкий ↑): <30 мг / г или <3 мг / ммоль; A2 (умеренно ↑): 30-300 мг / г или 3-30 мг / ммоль; A3 (сильно ↑): >300 мг / г или > 30 мг / ммоль; ф - рСКФ > 30;

АПФ = ангиотензинпревращающий фермент; ОПП = острое почечное повреждение; БРА = блокатор рецепторов ангиотензина; ХБП = хроническая болезнь почек; ССЗ = сердечно-сосудистое заболевание; СД = сахарный диабет; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; арГПП-1 = агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида; АГ = артериальная гипертензия; НХ = анамнез; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MET = метформин; НПВС = нестероидный противовоспалительный препарат; САД - систолическое артериальное давление; НГЛТ-2 = натрий глюкозный ко-транспортер 2 типа; 2; СД 2 = сахарный диабет 2 типа; ОАКМ = отношение альбумина к креатинину в моче; ПВЦК - периферически вводимый центральный катетер

Выделяют различные факторы риска развития и прогрессирования ХБП



Многие из этих факторов риска предотвратимы и/или поддаются коррекции

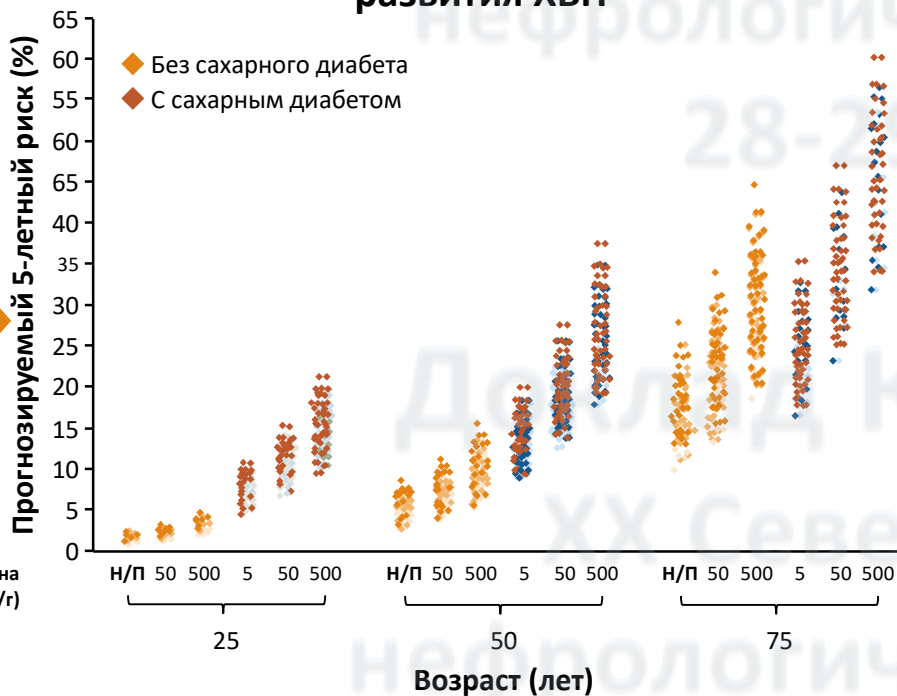
^a Этническая принадлежность. У пациентов с сахарным диабетом скорость прогрессирования ХБП выше. ОПП = острое повреждение почек; ХБП = хроническая болезнь почек; ССЗ = сердечно-сосудистые заболевания, СН = сердечная недостаточность; СД = сахарный диабет; АГ = артериальная гипертензия; ЧСС = частота сердечных сокращений.

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Kazancioğlu R. *Kidney Int Suppl* 2013;3:368–371; 3. Goldberg I, Krause I. *EMJ* 2016;1:58–64;

4. Nelson RG, et al. *JAMA* 2019;322:2104–2114; 5. Sud M, et al. *Circulation* 2014;130:458–465; 6. George LK, et al. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003825; 7. Koye DN, et al. *Am J Kidney Dis* 2018;72:653–661; 8. Liu X, et al. *Ren Fail* 2018;40:289–297; 9. Nam KH, et al. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011162

Протеинурия дополнительно усиливает и без того повышенный риск ХБП у пациентов с сахарным диабетом или артериальной гипертензией

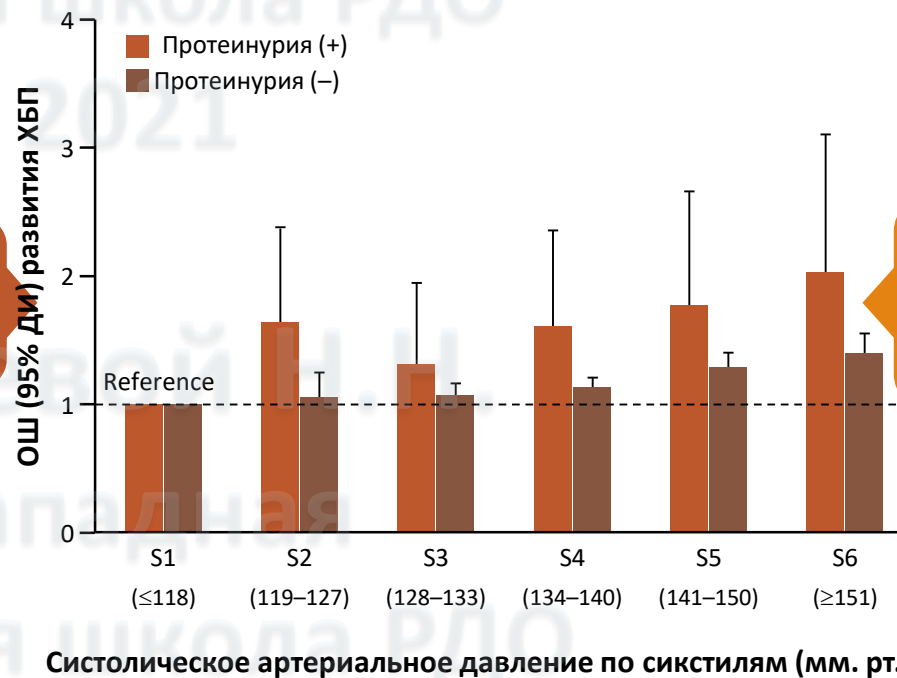
Прогнозируемый 5-летний абсолютный риск развития ХБП^{1,a,b}



Наличие сахарного диабета повышает риск ХБП

При протеинурии риск резко повышается

Отношение шансов развития ХБП^{2,a}



Риск ХБП повышается по мере увеличения тяжести АГ

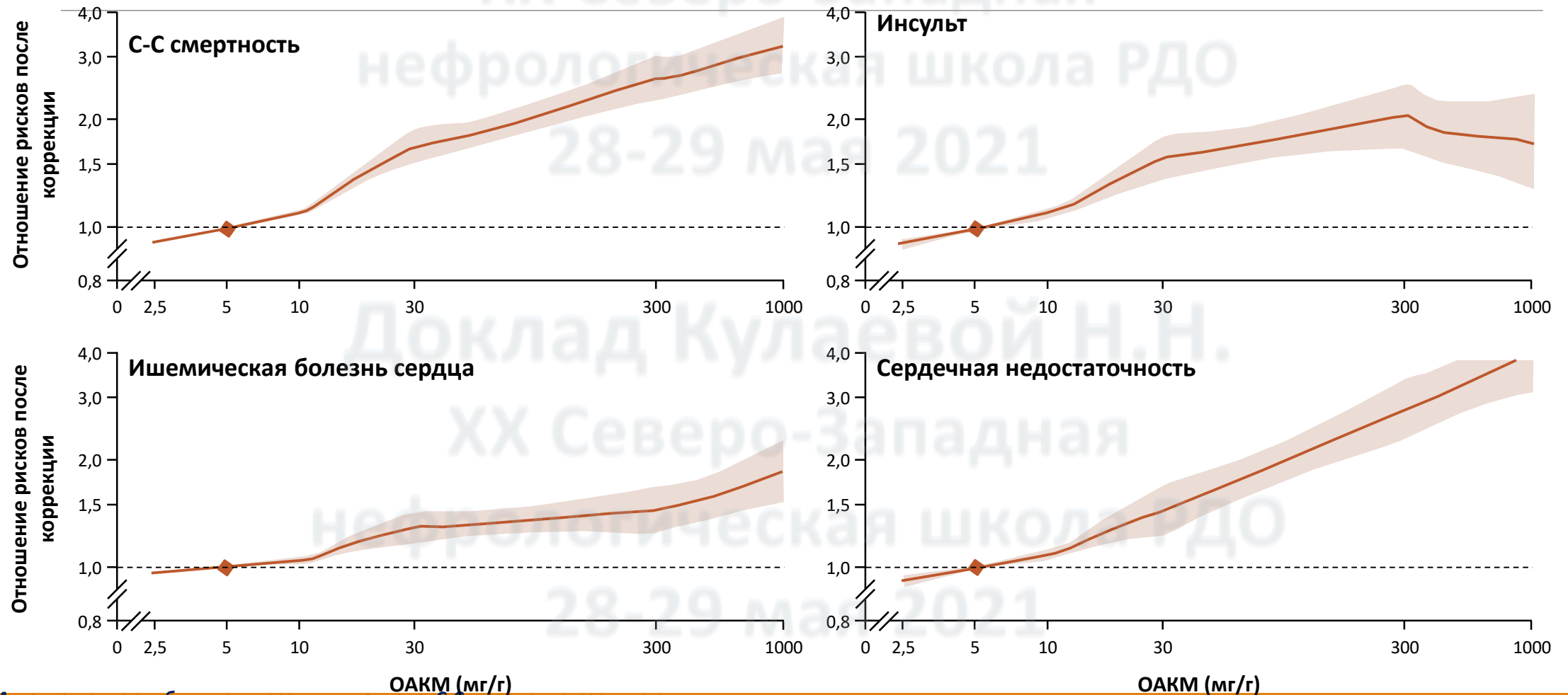
^a ХБП определяется как рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²; ^b Каждая колонка содержит 64 точки, отражающие 64 гипотетических сценария (все комбинации шести бинарных параметров: ИМТ, курение, ССЗ, НТН, негроидная раса и пол), при этом точки имеют оттенки от светлого до темного в зависимости от числа присутствующих факторов риска

ИМТ = индекс массы тела; ДИ = доверительный интервал; Н/П, не применимо; ХБП = хроническая болезнь почек; ССЗ = сердечно-сосудистые заболевания; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; АГ = артериальная гипертензия

1. Nelson RG, et al. *JAMA* 2019;322:2104–2114; 2. Hirayama A, et al. *Am J Hypertens* 2015;28:1150–1156

Протеинурия - фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности

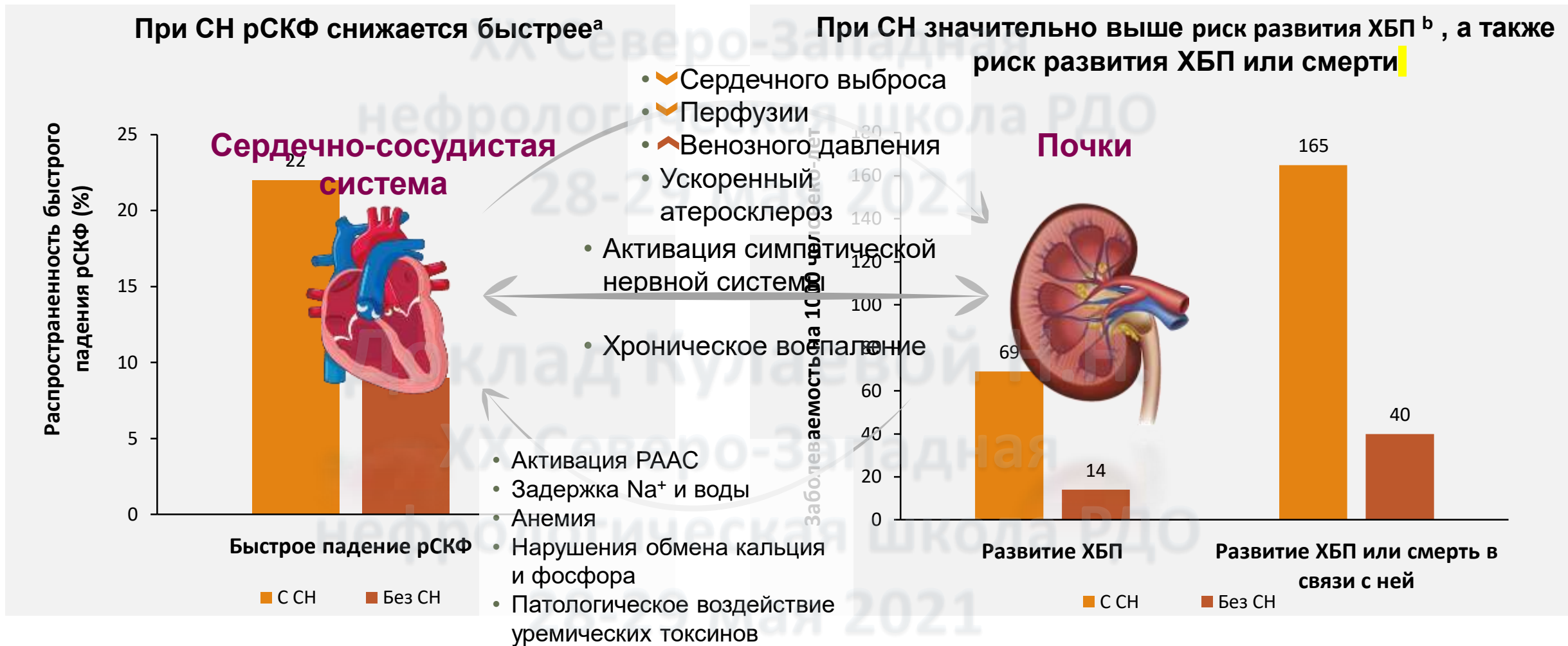
Сердечно-сосудистые исходы в зависимости от ОАКМ^а



ОАКМ = отношение альбумина к креатинину в моче; С-С = сердечно-сосудистая.

^а Референсное значение – 5 мг/г (указано ромбами)

Сердечная недостаточность повышает риск снижения функции почек и неблагоприятных нефрологических исходов



^а Быстрое падение рСКФ определялось как скорость выше $-5 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2/\text{год}$; ^б Развитие ХБП определялось как два измерения рСКФ $<60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ в интервале ≥ 3 месяцев друг от друга при снижении рСКФ от исходной по крайней мере на 25%

ХБП = хроническая болезнь почек, рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; СН = сердечная недостаточность; РААС = ренин-ангиотензин-альдостероновая система

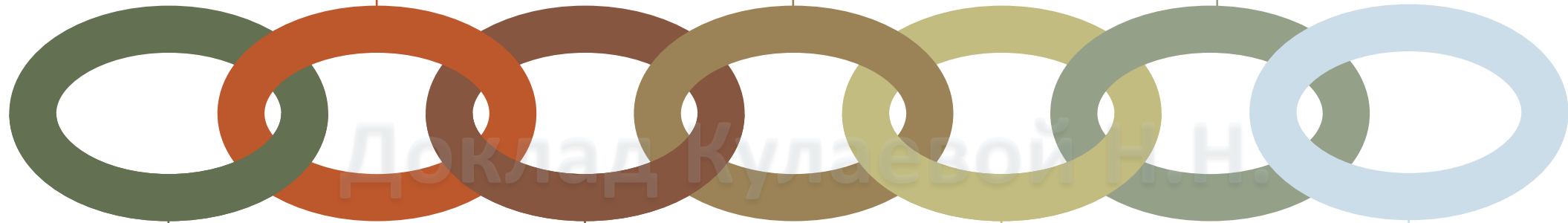
Гипергликемия нарушает почечную гемодинамику, приводя к развитию болезни почек

Избыточная реабсорбция глюкозы повышает потребность коркового и внешней части мозгового слоя почки в кислороде, вызывая относительную ишемию и приводя к повышению экспрессии маркеров клеточного стресса

Низкая концентрация натрия, вызываемая реабсорбцией Na^+ и глюкозы посредством SGLT2, деактивирует механизм TGF, запуская дилатацию приносящих артериол

Последствия этих гемодинамических побочных эффектов следующие:

- Стойкое повышение СКФ на уровне отдельно взятого нефрона
- Гиперфльтрация в клубочках
- Повышение внутриклубочкового давления



Гипергликемия приводит к повышенной фильтрации глюкозы, что запускает избыточную реабсорбцию глюкозы и Na^+ посредством SGLT2 в ПИК

Повышенная нагрузка на ПИК способствует гипертрофии почки

Сопутствующая секреция ренина, в ответ на низкие концентрации Na^+ , способствует вазоконстрикции выносящих артериол

После гипертрофии клубочков внутриклубочковое давление снижается, но гиперфльтрация в клубочках сохраняется

SGLT2 и РААС вызывают глубокие нарушения почечной гемодинамики

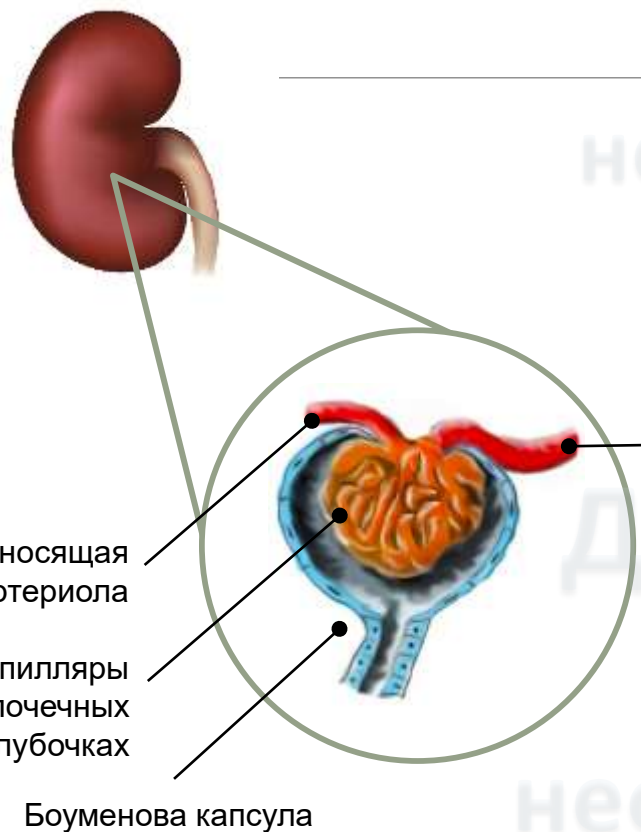
2021 KDIGO Консенсус по ранней диагностике и терапии ХБП

- Пациентов с АГ, СД или сердечно-сосудистыми заболеваниями следует обследовать на наличие ХБП.
 - Программы скрининга и лечения ХБП также должны применяться у других пациентов высокого риска на основе сопутствующих заболеваний, воздействия внешних факторов или генетических факторов риска.
- Точная диагностика и определение стадии ХБП необходимы для эффективного лечения.
 - Первоначальный скрининг ХБП и стратификация риска должны включать оценку рСКФ и ОАКМ
 - Имеется прямая зависимость между низкой рСКФ и высокой альбуминурией и риском развития сердечно-сосудистых событий, почечной недостаточности и смертности.
- Скрининг и ранняя диагностика ХБП, позволяют своевременно назначить или скорректировать лечение, важны для профилактики прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистого риска.
- Ингибиторы НГЛТ-2 рекомендуется в качестве терапии первой линии с метформином у пациентов с СД2, а также могут иметь преимущества у людей с ХБП и без диабета.

Блокада РААС – основа нефропротекции



Блокаторы РААС могут уменьшить выраженность протеинурии путем снижения давления внутри почечных клубочков



Блокада РААС

**Вазодилатация
выносящих
артериол**

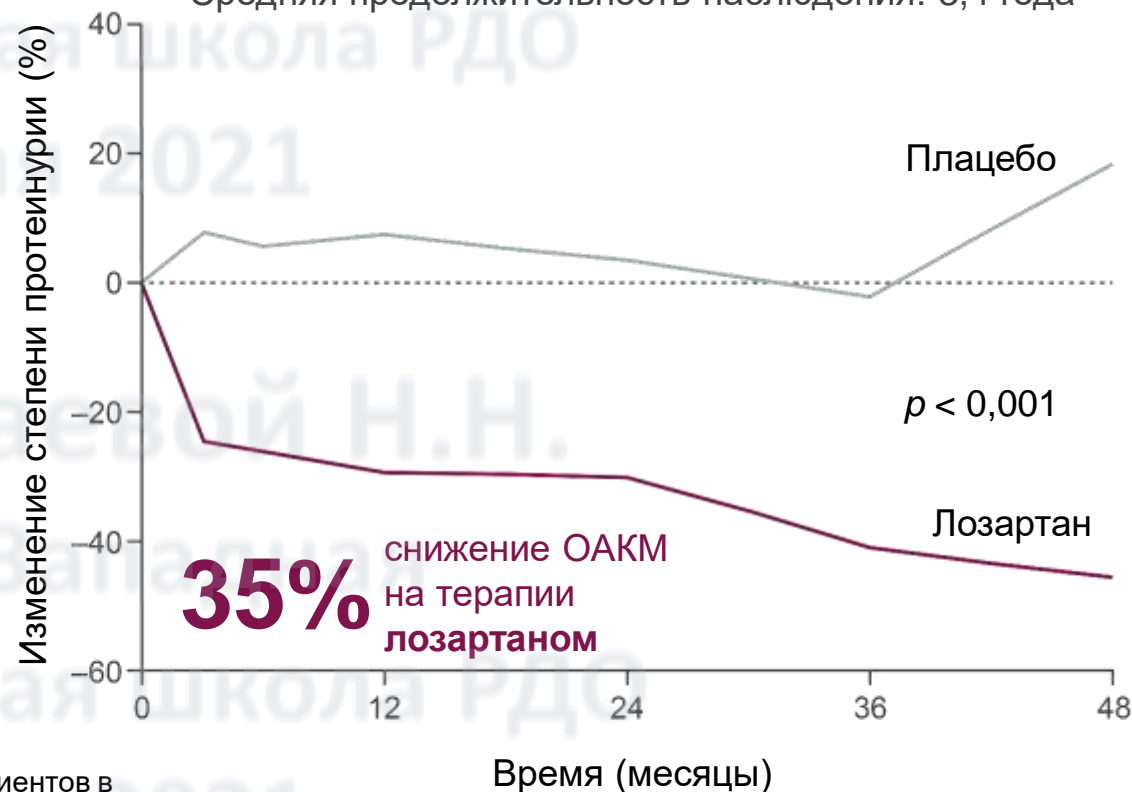
Клинические последствия

- Снижение давления внутри почечных клубочков ¹
- Уменьшение альбуминурии ¹

Исследование RENAAL ²

1513 пациентов с СД2 и нефропатией

Средняя продолжительность наблюдения: 3,4 года



Число пациентов в популяции риска

Плацебо	762	632	529	390	130
Лозартан	751	661	558	438	167

РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; RENAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (Снижение конечных точек при неинсулинозависимом сахарном диабете путем применения антагониста ангиотензина II лозартана); СД2, сахарный диабет типа 2; ОАКМ, отношение альбумина к креатинину в моче

1. Heerspink HJ et al. *Diabetes Care*. 2011;34 (Suppl 2):S325–9; 2. Brenner BM et al. *N Engl J Med*. 2001;345:861–9

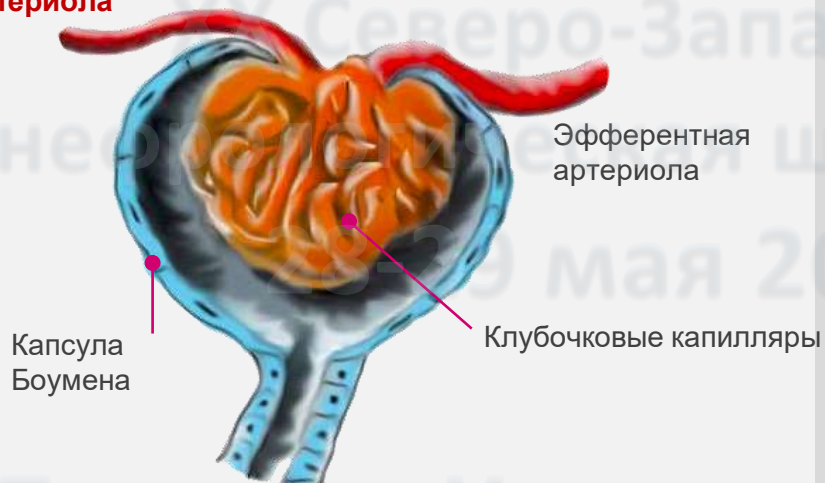
Ингибиторы НГЛТ-2 и блокаторы РААС снижают гиперфильтрацию с помощью взаимодействующих механизмов¹⁻³

Ингибиторы НГЛТ-2

Сужение приносящей артериолы¹⁻³

Увеличение доставки Na⁺ к macula densa¹⁻³

Афферентная артериола



КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

- Снижение давления в клубочке^{1,3}
- Уменьшение альбуминурии^{1,2}

Блокаторы РААС

Расширение выносящей артериолы¹

Афферентная артериола



- Снижение давления в клубочке^{1,3}
- Уменьшение альбуминурии⁴

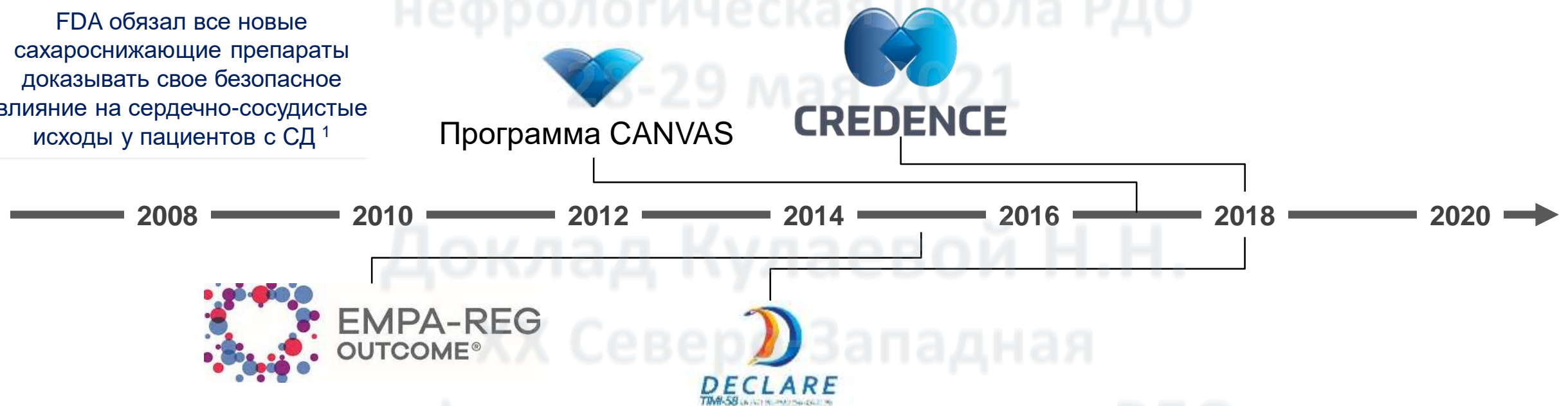
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Van Bommel EJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(4):700-710. 2. Seidu S, et al. Prim Care Diabetes. 2018;12(3):265-283. 3. Cherney DZ, et al. Circulation. 2014 Feb 4;129(5):587-97. 4. Heerspink HJ, et al. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 2:S325-9. 5. Adapted from: Shiraiishi M, et al. FASEB J. 2003;17(15):2284-6.

Ингибиторы НГЛТ-2 были разработаны для гликемического контроля, однако у пациентов с СД 2 типа они продемонстрировали как кардио-, так и нефропротективные эффекты

В исследовании CREDENCE (первом исследовании почечных исходов при применении ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД2 и ХБП) было продемонстрировано значительное снижение частоты **событий почечной первичной конечной точки** ⁸

FDA обязал все новые сахароснижающие препараты доказывать свое безопасное влияние на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД ¹

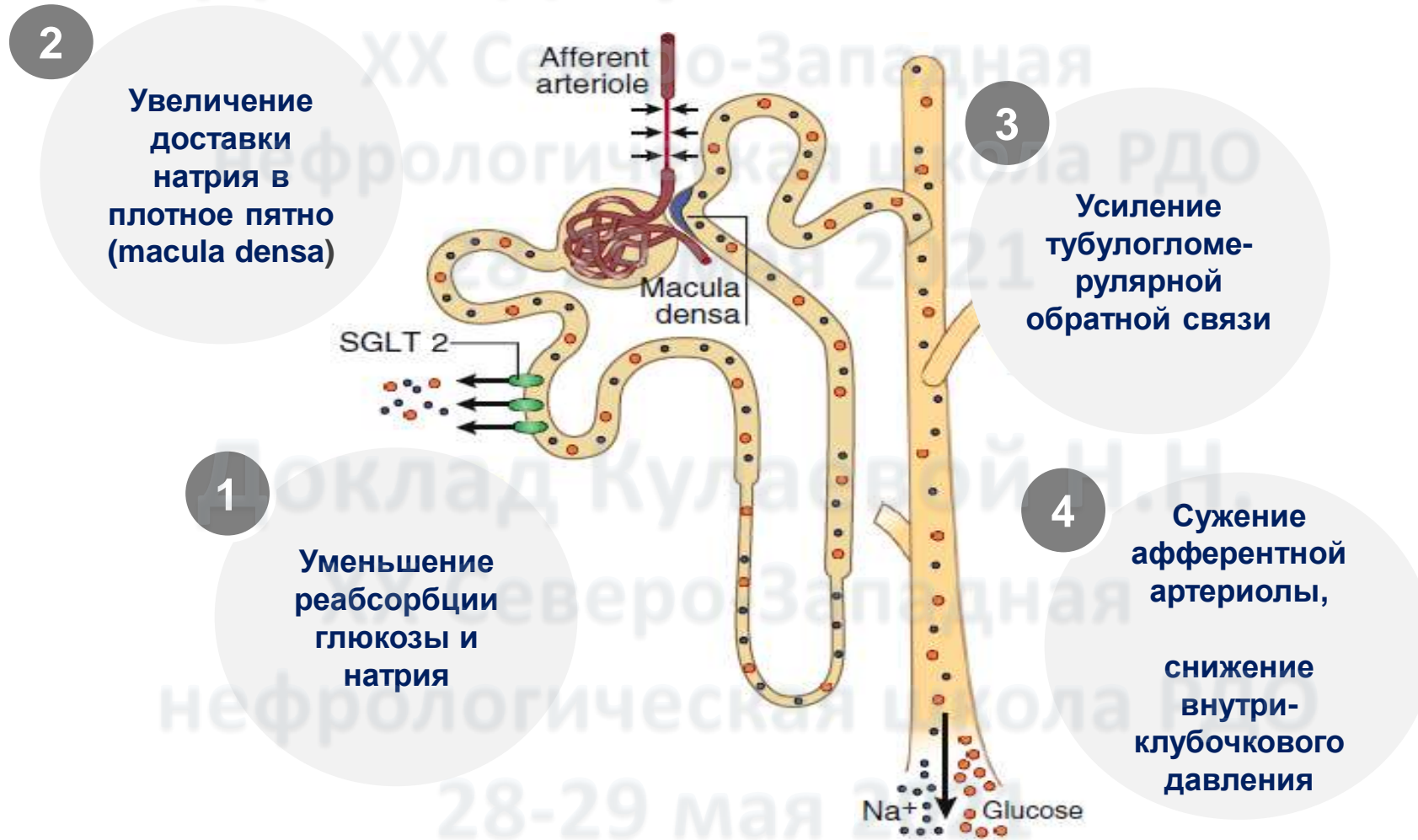


В трёх крупных исследованиях сердечно-сосудистых исходов была доказана не только сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов SGLT2 у пациентов с СД2, но и значительное снижение сердечно-сосудистой осложнения (первичных конечных точек), а также **почечных исходов (вторичных конечных точек)** ²⁻⁷

ХБП = хроническая болезнь почек; SGLT2 = натрий-глюкозный котранспортер-2 (sodium-glucose co-transporter 2); СД2 = сахарный диабет типа 2

1. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Guidance for Industry: Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Silver Spring, MD, USA; US Department of Health and Human Services; 2008. Доступно по адресу: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2008-12-19/pdf/E8-30086.pdf> (Доступно по состоянию на май 2020 года); 2. ClinicalTrials.gov/NCT01131676; 3. Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2016;375:323–334; 4. ClinicalTrials.gov/NCT01032629; 5. Perkovic V, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691–704; 6. ClinicalTrials.gov/NCT01730534; 7. Mosenzon O, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606–617; 8. Perkovic V, et al. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306

Механизм действия ингибитора котранспортера натрия и глюкозы II типа (SGLT-2)



SGLT 2- ингибиторы котранспортера натрия и глюкозы II типа (глифлозины): потенциальные механизмы нефропротективного действия

- Уменьшение артериального давления
- Уменьшение жесткости артериальных сосудов
- Улучшение эндотелиальной функции
- Уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом
- Уменьшение преднагрузки и постнагрузки
- Увеличение гематокрита
- Уменьшение активации симпатической нервной системы

Сосудистые
и
гемодинамические
эффекты

Почечные
эффекты

- Уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы
- Уменьшение внутриклубочкового давления
- Увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии
- Уменьшение альбуминурии
- Уменьшение ренального оксидативного стресса
- Сохранение функции почек
- Увеличение эритропоэтина

Механизмы и
эффекты
иНГЛТ-2

- Уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза
- Обратное ремоделирование сердца
- Улучшение энергетики миокарда
- Уменьшение кардиального оксидативного стресса
- Ингибирование Na⁺/H⁺ обменника
- Уменьшение накопления эпикардального жира

Кардиальные
эффекты

Метаболические
эффекты

- Потеря веса
- Уменьшение общего и висцерального ожирения
- Увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот
- Повышение чувствительности к инсулину
- Снижение уровня мочевой кислоты
- Уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения

иНГЛТ2 рекомендованы для профилактики и лечения ХБП у пациентов с СД2 (Рекомендации ESC 2019 года по лечению СД2)

Рекомендации	Класс ^а	Уд ^б
Рекомендовано, чтобы пациенты с СД проходили ежегодное скрининговое обследование на наличие болезни почек с помощью оценки рСКФ и отношения альбумин-креатинин мочи.	I	A
Строгий контроль гликемии с целью для HbA1c <7,0% рекомендован для снижения риска развития микрососудистых осложнений у пациентов с СД.	I	A
Рекомендовано, чтобы пациенты с АГ и СД получали лечение в индивидуальном порядке с целью для САД, равной 130 мм рт. ст. или <130 мм рт. ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт. ст. У пожилых пациентов (в возрасте >65 лет) целевым уровнем САД является промежуток 130-139 мм рт. ст.	I	A
Блокатор РААС (ИАПФ или БРА) рекомендован для лечения АГ у пациентов с СД, в особенности при наличии протеинурии, микроальбуминурии или ГЛЖ.	I	A
Лечение с помощью НГЛТ2-ингибитора (эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина) ассоциируется с более низким риском развития почечных конечных точек и рекомендовано при рСКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м².	I	B
Лечение с помощью агониста рецепторов ГПП-1 (лираглутида или семаглутида) ассоциировано с более низким риском развития почечных конечных точек и должно рассматриваться для лечения пациентов с СД при рСКФ >30 мл/мин/1,73 м ² .	IIa	B



Необходимо определять уровень СКФ для инициации iSGLT-2

	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Канаглифлозин
Противопоказание	< 30 мл/мин/1,73м ²	< 45 мл/мин/1,73м ²	<45 мл/мин/1,73м ²

Доклад Кулаевой Н.Н.
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

DAPA-SKD: Дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек^{1,2}

Цель

Оценить, снижает ли лечение дапаглифлозином по сравнению с плацебо риск почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП с СД2 или без него, которые получали стандартную терапию, включая максимальную переносимую дозу иАПФ или БРА



ТПН определяется как потребность в диализе (перитонеальный или гемодиализ) в течение не менее 28 дней или трансплантации почки или устойчивое снижение рСКФ < 15 мл / мин / 1,73 м² в течение не менее 28 дней.

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; СД – сахарный диабет; UACR – соотношение альбумин/креатинин мочи.

Страны, участвовавшие в исследовании DAPA-CKD^{1,2}

Северная Америка

Канада (n=280)

США (n=533)

Западная Европа:

Дания (n=45)

Германия (n=138)

Испания (n=260)

Швеция (n=40)

Великобритания (n=60)

Восточная Европа:

Венгрия (n=140)

Польша (n=103)

Россия (n=255)

Украина (n=192)

Азия

Китай (n=210)

Индия (n=201)

Япония (n=244)

Филиппины (n=115)

Южная Корея (n=294)

Вьетнам (n=282)

Латинская Америка

Аргентина (n=235)

Бразилия (n=302)

Мексика (n=154)

Перу (n=221)

21
страна



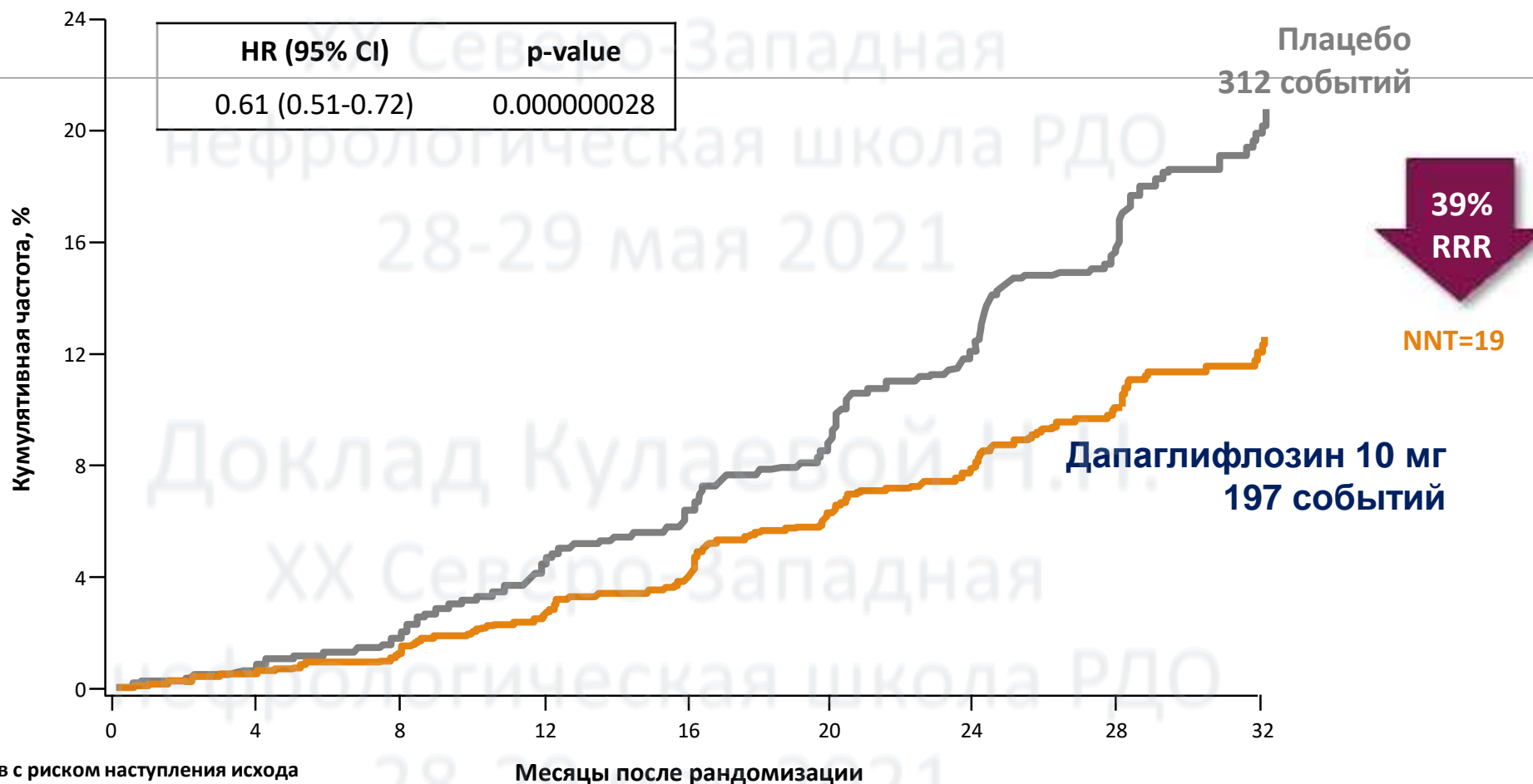
386
центров



пациент
a4304



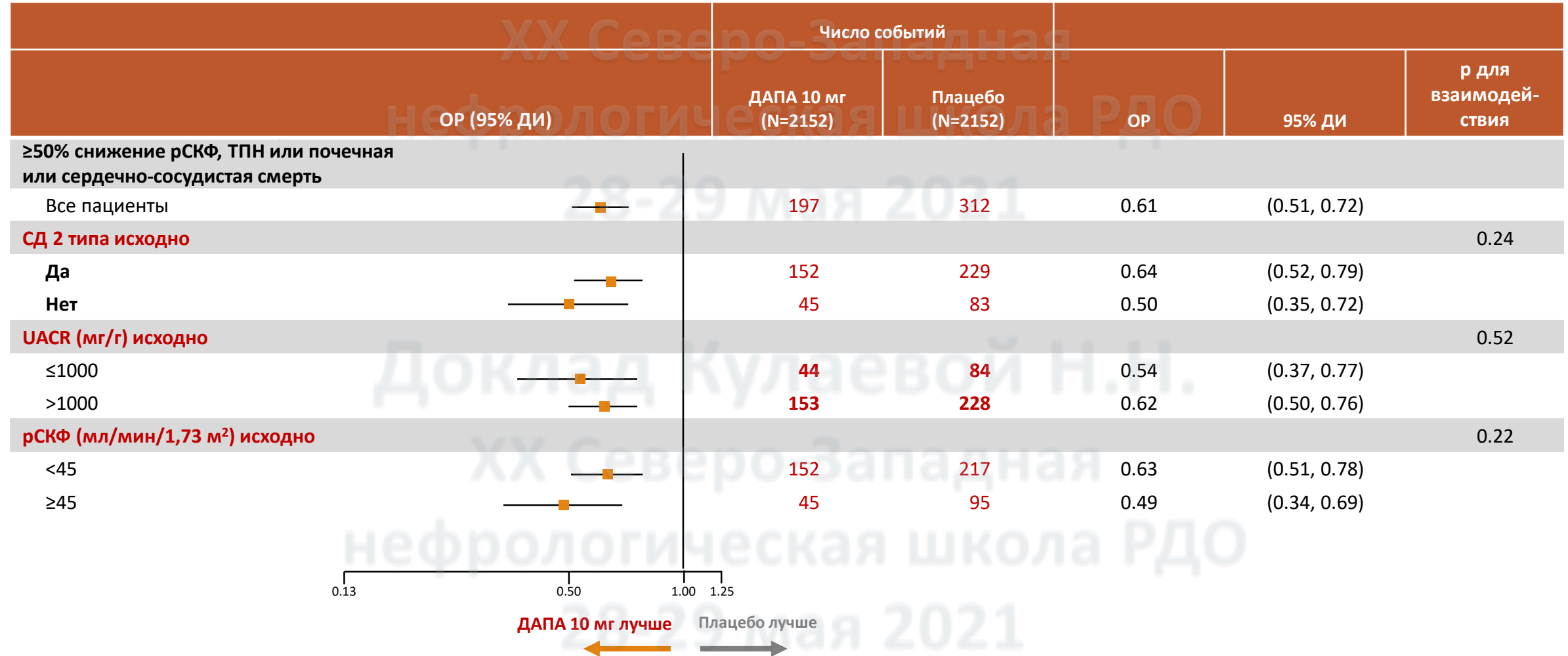
Первичная конечная точка: устойчивое снижение рСКФ $\geq 50\%$, ТПН, почечная или сердечно-сосудистая смерть^a



^aТПН определяется как потребность в диализе (перитонеальном или гемодиализе) в течение не менее 28 дней и ли трансплантации почки или рСКФ < 15 мл/мин/1.73м² не менее 28 дней. Почечная смерть определялась как смерть из-за ТПН, когда диализ был намеренно прекращен по какой-либо причине.² СС – сердечно-сосудистый; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HR – отношение рисков; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; NNT = number needed to treat (число больных, которых необходимо пролечить); RRR = снижение относительного риска.

Первичная конечная точка: преимущество от лечения характерно для всех заранее определенных подгрупп

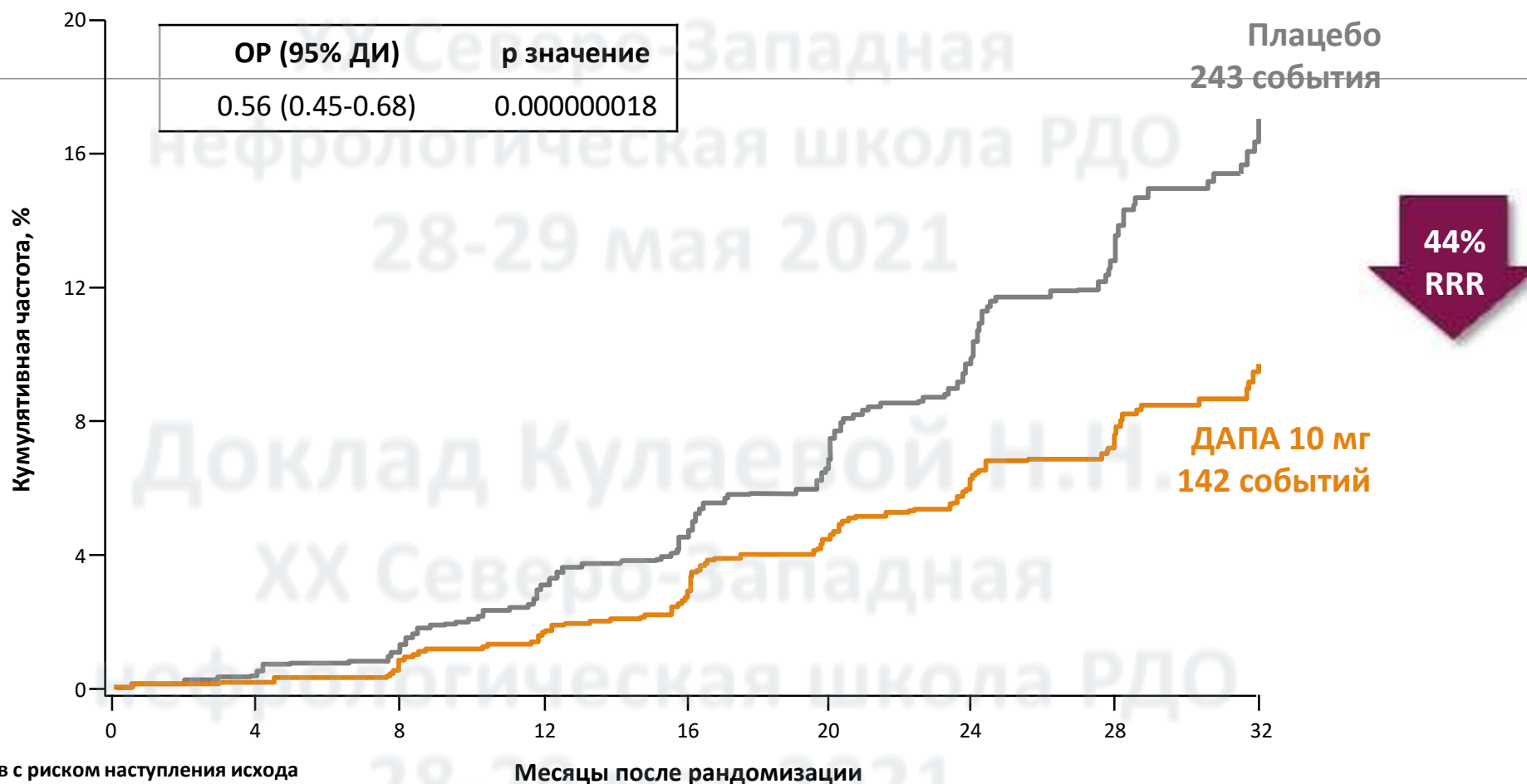
Доклад Кулаевой Н.Н.
XX Северо-Западная нефрологическая школа РДО



0.13 0.50 1.00 1.25
 ДАПА 10 мг лучше ← → Плацебо лучше

СС – сердечно-сосудистый; ДАПА – дапаглифлозин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная почечная недостаточность; **ОР** – отношение рисков; UACR – соотношение альбумин-креатинин

Вторичная конечная точка: стойкое $\geq 50\%$ снижение рСКФ, ТПН или почечная смерть^a



	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Дапаглифлозин 10 мг	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309
Плацебо	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270

^aТПН определяется как потребность в диализе (перитонеальном или гемодиализе) в течение не менее 28 дней и ли трансплантации почки или рСКФ <15 мл/мин/1.73м² не менее 28 дней. Почечная смерть определялась как смерть из-за ТПН, когда диализ был намеренно прекращен по какой-либо причине.² СС – сердечно-сосудистый; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HR – отношение рисков; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; NNT = number needed to treat (число больных, которых необходимо пролечить); RRR = снижение относительного риска.

DAPA-СКД: Дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек^{1,2}

DAPA-СКД¹, первое исследование по изучению почечных исходов для оценки эффективности и безопасности ингибитора SGLT2 у пациентов с ХБП с СД 2 типа или без него показало:

9% снижение ОР

первичной конечной точки (≥50% стойкое снижение рСКФ, ТПН, почечная или сердечно-сосудистая смерть)

44% снижение ОР

Почечной конечной точки (≥50% стойкое снижение рСКФ, ТПН, почечная смерть)

29% снижение ОР

Конечной точки СС смерть или госпитализация по поводу СН

31% снижение ОР

Смерть от любых причин

Преимущество от лечения характерно для всех заранее определенных подгрупп, включая пациентов с СД 2 типа и без него, а также по исходному уровню рСКФ и UACR

Дапаглифлозин продемонстрировал хорошую переносимость при лечении ХБП (у пациентов с СД 2 типа и без него), а также **подтвердил данные известного профиля безопасности**

DAPA-СКД основан на доказательствах использования дапаглифлозина в профилактике госпитализации по поводу СН и ухудшения почечной недостаточности в **DECLARE²** и снижении риска ухудшения СН или СС смерти в **DAPA-HF³**

Хроническая болезнь почек; СС – сердечно-сосудистый; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная почечная недостаточность; СН – сердечная недостаточность; ОР – относительный риск; SGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2; СД – сахарный диабет; UACR – соотношение альбумин-креатинин в моче.

1. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357. 2. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357. 3. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

АГ - 95,5 %

ИБС - 69,7 %

СД - 15,9 %

Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН

Перенесенные ИМ/ОКС - 15,3 %

Являются основными причинами ХСН

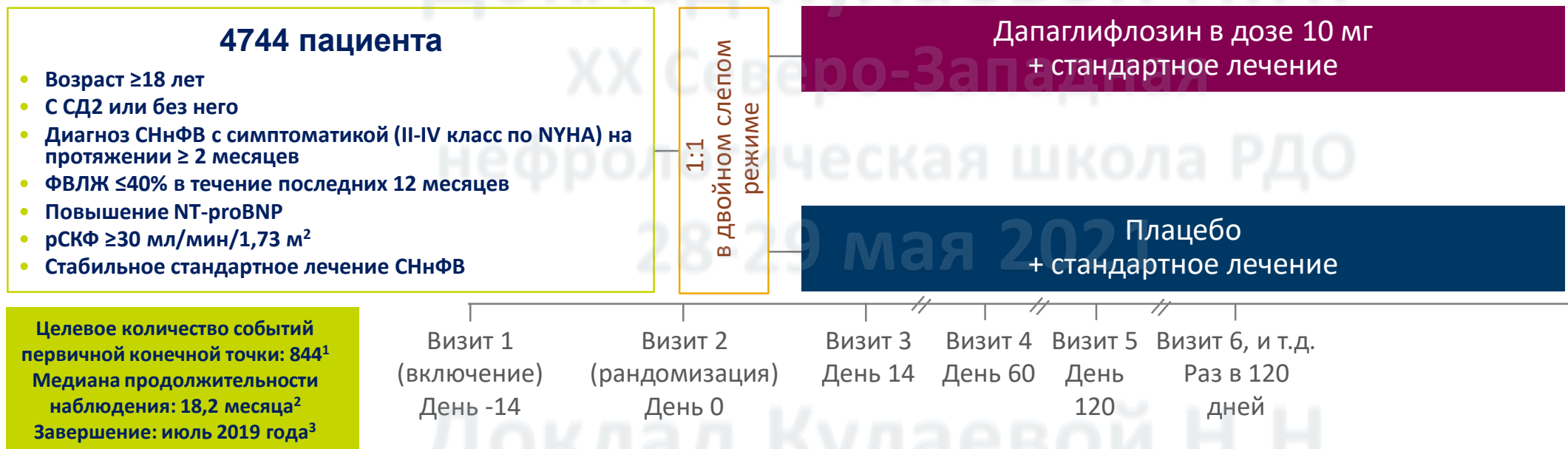
ХСН – причина более тяжелого течения ХБП (эпизоды ОСН сопровождаются ОПП, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений)

Частота и распространенность СН увеличиваются в развитых странах

МАРЕЕВ В.Ю. И СОАВТОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ОССН – РКО – РНМОТ. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ХРОНИЧЕСКАЯ (ХСН) И ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ (ОДСН). ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. КАРДИОЛОГИЯ. 2018;58(S6).

28-29 мая 2021

Изучение дапаглифлозина у пациентов с хронической СНФВ, с СД2 или без него¹⁻⁴



Первичная конечная точка

- Время до первого наступления любого из компонентов комбинированной конечной точки: С-С смерть либо гСН, либо обращение за неотложной помощью по поводу СН

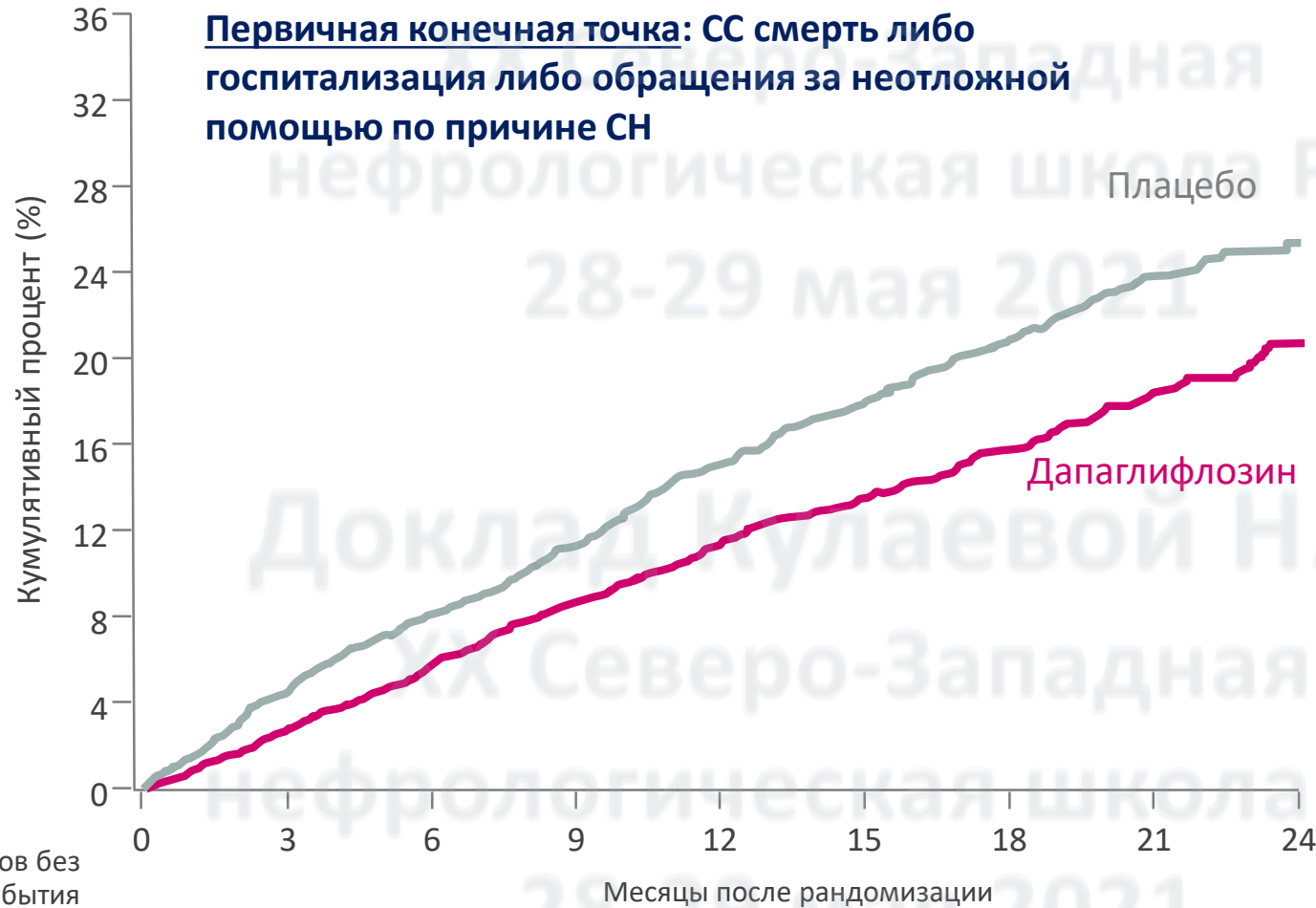
Вторичные конечные точки

- Время до первого наступления любого из компонентов комбинированной конечной точки: С-С смерть или гСН
- Общее количество гСН (первых и повторных) и С-С смертей
- Изменение общих баллов симптоматики по KCCQ от исходных значений за 8 месяцев
- Время до первого наступления любого из компонентов комбинированной конечной точки: стойкое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, либо наступление терминальной ХПН, либо смерть от заболевания почек
- Время до смерти по любой причине

С-С = сердечно-сосудистый; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХПН = хроническая почечная недостаточность; HbA1c = гликированный гемоглобин; СН = сердечная недостаточность; СНФВ = сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; гСН = госпитализации по поводу сердечной недостаточности; KCCQ = Опросник для пациентов с кардиомиопатией клиники Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); ФВЛЖ = фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP = N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro B-type natriuretic peptide); NYHA = Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association); СД2 = сахарный диабет типа 2.

1. McMurray JJV et al. Article and supplementary appendix. Eur J Heart Fail. 2019;21:665-675; 2. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008;

Дапаглифлозин статистически значимо снижал риск событий первичной конечной точки на 26 %¹



26%
снижение
относительного
риска

Отношение рисков
0,74 (0,65 – 0,85)
p=0,00001

NNT = 21

Дапаглифлозин	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Плацебо	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

СН = сердечная недостаточность; СС = сердечно-сосудистая; NNT = количество пациентов, которые должны получить лечение для предотвращения одного события (number needed to treat).

1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008

На фоне приема дапаглифлозина отмечалось численное снижение количества событий комбинированной «почечной» точки

Комбинированная точка, включающая: стойкое* снижение рСКФ на $\geq 50\%$, наступление терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) или смерти в связи с болезнью почек.

Лечение	n (%)	Отношение рисков (95% ДИ)
Дапаглифлозин	28 (1,2)	0,71 (0,44 – 1,16) p=0,17
Плацебо	39 (1,6)	

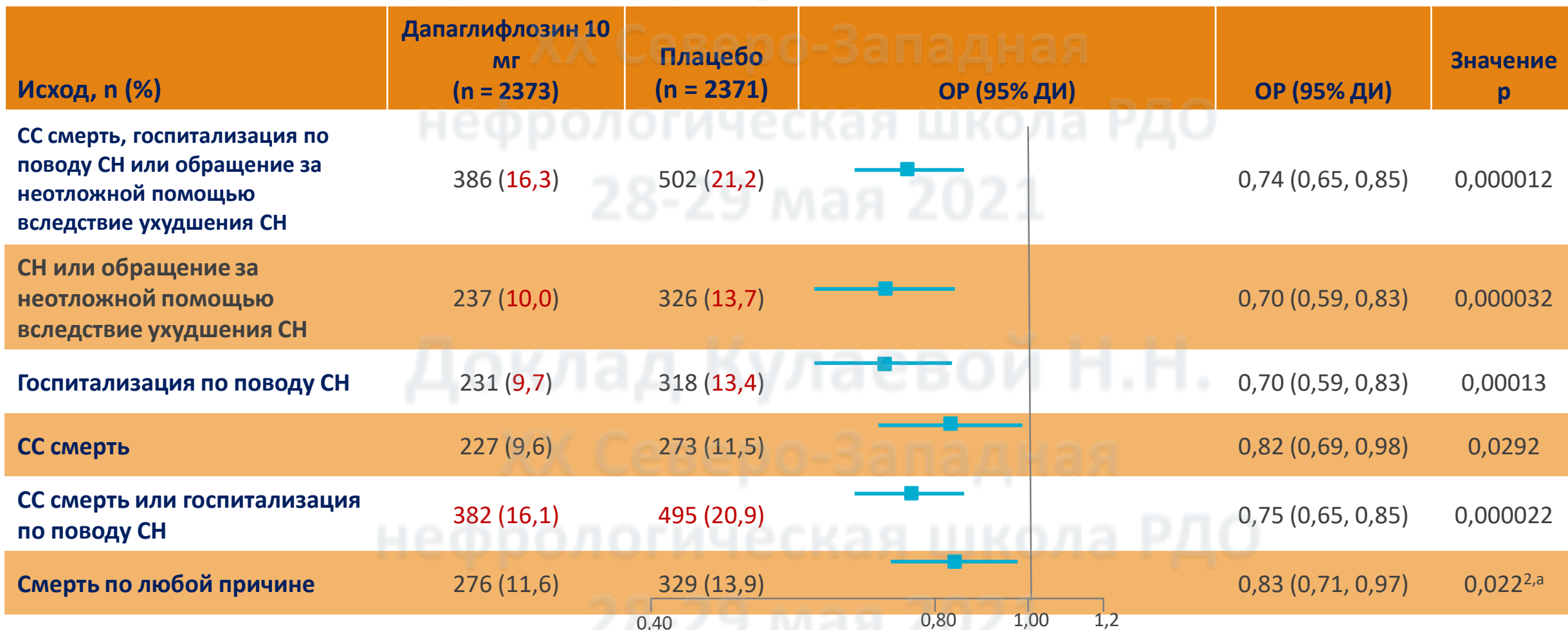
Определение ТХПН включает стойкое снижение рСКФ до <15 мл/мин/1,73 м², стойкий диализ или трансплантацию почек.

* Стойкое = от 28 дней и дольше.

рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации.

1. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008

Терапия дапаглифлозином статистически значимо снижала смертность и частоту ухудшений СН в исследовании DAPA-HF 1-3



a номинальное значение p.

сс = сердечно-сосудистый; СН = сердечная недостаточность; гСН = госпитализация по поводу сердечной недостаточности; ОР = отношение рисков.

1. McMurray JJV et al. Supplementary material. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008; 2. McMurray J. Presented at: ESC Congress; August 31-September 4, 2019; Paris, France; 3. In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. CSP D1699C00001.

Дапаглифлозин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в исследовании DAPA- HF

Пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата	Дапаглифлозин (n=2368)	Плацебо (n=2368)	Значение p
Нежелательные явления (НЯ), представлявшие интерес (%)			
Гиповолемиа ⁺	7,5	6,8	0,40
НЯ со стороны почек [‡]	6,5	7,2	0,36
Переломы	2,1	2,1	1,00
Ампутации	0,5	0,5	1,00
Эпизоды значимой гипогликемии	0,2	0,2	-
Диабетический кетоацидоз	0,1	0,0	-
НЯ, приведшие к отмене терапии (%)	4,7	4,9	0,79
Любые серьезные нежелательные явления (включая смерть) (%)	38	42	<0,01

⁺ Серьезные нежелательные явления, связанные с гиповолемией, у 29 пациентов, получавших дапаглифлозин (1,2%), и у 40 пациентов, получавших плацебо (1,7%), p=0,23 [‡] Серьезные нежелательные явления со стороны почек у 38 пациентов, получавших дапаглифлозин (1,6%), и у 65, получавших плацебо (2,7%), p=0,009

Доклад Кулаевой Н.Н.

Заключение

XX Северо-Западная

Терапия, направленная на блокирование реабсорбции глюкозы и натрия ингибиторами SGLT-2 оказывает позитивное влияние на снижение внутриклубочкового давления, почечную гемодинамику, уменьшение артериального давления, улучшение эндотелиальной функции, сохранение функции почек и течение СН.

Доклад Кулаевой Н.Н.

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Кулаевой Н.Н.

Благодарю за внимание!

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Доклад Кулаевой Н.Н.

XX Северо-Западная

нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021