

Глифлозины и блокаторы РААС в нефропротекции: вместо/ вместе?

Нагибович Олег Александрович

д.м.н., доцент

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии

Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Декларирую отсутствие конфликта интересов, связанных с данным докладом

Вопросы?

1. Место iSGLT2 и iRAAS в лечении СД 2 типа
2. Сравнение механизмов нефро- и кардиопротекции iSGLT2 и iRAAS
3. Эффективность комбинации iSGLT2+iRAAS
4. Безопасность комбинации iSGLT2+iRAAS
5. Практические выводы

Почечные исходы в знаковых РКИ с iRAAS

РКИ	Год	Лечение	Популяция пациентов	n	Медиана наблюдения, г	Почечный исход
FACET	1997	Амлодипин vs фозиноприл	Гипертоники СД2	380	3,5 года	Изменение альбуминурии от исходного уровня: Фозиноприл -8%; 95% ДИ -11-5
MICRO HOP	2000	Рамиприл vs плацебо	СД2 ± микроальбуминурия	3577	4,5 года	Явная нефропатия; RRR 24%; 95% ДИ 3-40
ADVANCE	2008	Периндоприл/индапамид vs плацебо	СД2 + микро- или макрососудистое заболевание или фактор риска	11140	4,3 года	Риск новой или ухудшение нефропатии RRR 18%; 95%ДИ 1-32 Время до начала микроальбуминурии RRR 21%; 95% ДИ 14-27
ROADMAP	2011	Олмесартан vs плацебо	СД2 + сохраненная функция почек	4447	3,2 года	Время до начала микроальбуминурии HR 0,77; 95% ДИ 0,63-0,94

Scholtes R. A., M. J.B. van Baar, Kok M.D., Bjornstad P., Cherney D.Z.I., Joles J. A., van Raalte D. H. Renal haemodynamic and protective effects of renoactive drugs in type 2 diabetes: Interaction with SGLT2 inhibitors// Nephrology (Carlton). 2021 May; 26(5): 377-390.

Почечные исходы в знаковых РКИ с iSGLT2

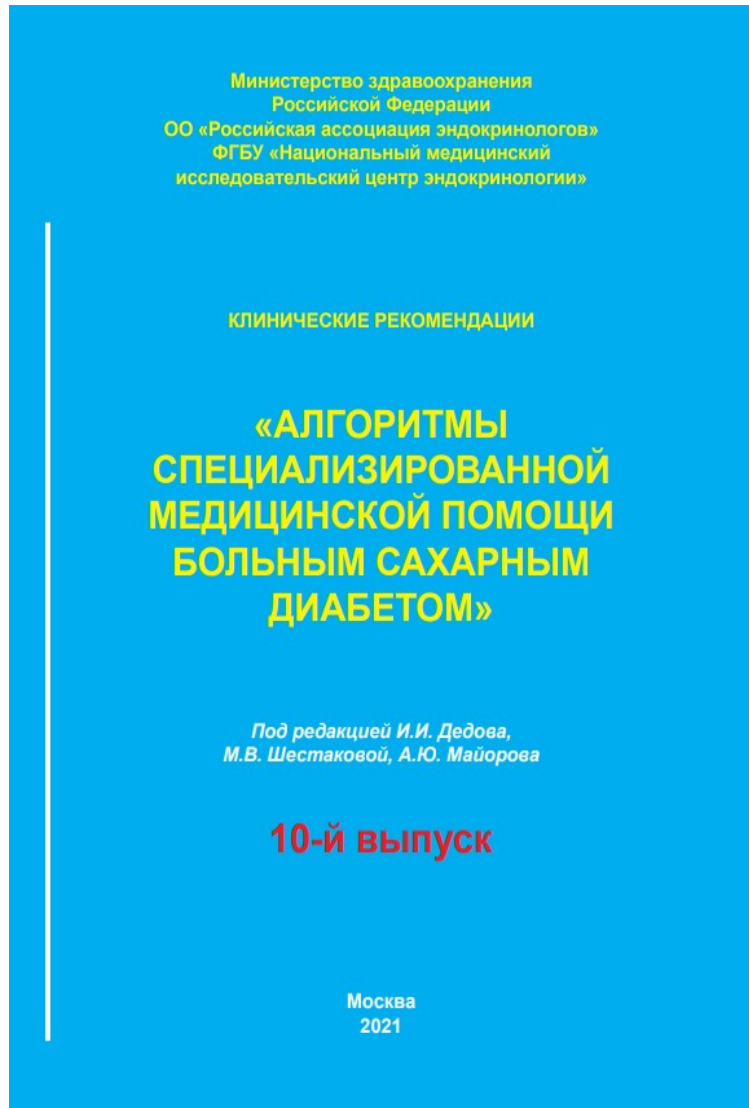
РКИ	Год	Лечение	Популяция пациентов	n	Медиана наблюдения, г	Почечный исход
EMPA-REG OUTCOME	2015	Эмпаглифлозин vs плацебо	СД2 с установленным CVD	7020	3,1	Вторичные: композитные (макроальбуминурия, dSCr, тХПН, почечная смерть) HR 0,61; 95% ДИ 0,53-0,70
CANVAS Program	2017	Канаглифлозин vs плацебо	СД2, у которых было или с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ	10142	3,6	Вторичные: композитные (макроальбуминурия, dSCr, тХПН, почечная смерть) HR 0,58; 95% ДИ 0,50-0,67
DECLARE TIMI	2018	Дапаглифлозин vs плацебо	СД2 у которых было или был высокий риск развития атеросклеротических ССЗ	17160	4,2	Вторичные: композитные (>40% снижение СКФ до <60 мл/мин на 1,73м ² , тХПН, почечная смерть) HR 0,53; 95% ДИ 0,43-0,66
CREDENCE	2019	Канаглифлозин vs плацебо	СД2 + нефропатия	4401	2,6	Композитные (dSCr, тХПН, почечная смерть) HR 0,66; 95% ДИ 0,53-0,81

Scholtes R. A., M. J.B. van Baar, Kok M.D., Bjornstad P., Cherney D.Z.I., Joles J. A., van Raalte D. H. Renal haemodynamic and protective effects of renoactive drugs in type 2 diabetes: Interaction with SGLT2 inhibitors// Nephrology (Carlton). 2021 May; 26(5): 377-390.

Комбинированный риск тПН и ССО у больных ХБП

Стадия ХБП		Альбуминурия		
		<30 мг/г	30-300 мг/г	>300 мг/г
		A1	A2	A3
C1	≥ 90	низкий	умеренный	высокий
C2	60-89	низкий	умеренный	высокий
C3a	45-59	умеренный	высокий	очень высокий
C3b	30-44	высокий	очень высокий	очень высокий
C4	15-29	очень высокий	очень высокий	очень высокий
C5	< 15	очень высокий	очень высокий	очень высокий

Многофакторный контроль СД при ХБП



- Гемодиализ
- Перитонеальный диализ
- Трансплантация почки/ почки и поджелудочной железы

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова.- 10-й вып.- М.: БИ, 2021.- 221 с.

Управление факторами риска при СД с ХБП



*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease//
Kidney Int. 2020;98(4S):S1-S115.*

Сходство групп препаратов

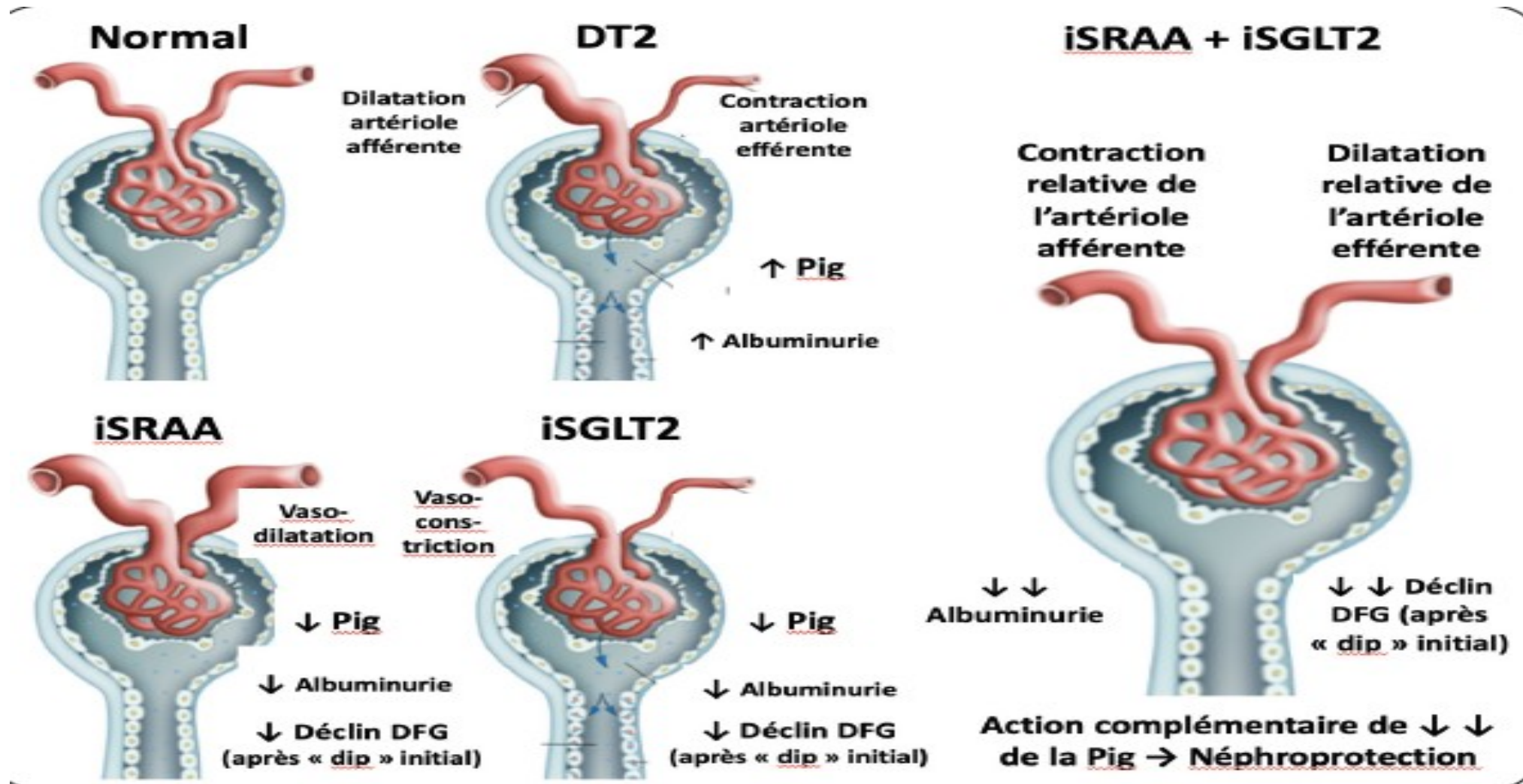
Эффекты	iRAAS	iSGLT2
↓ АД	да	да
Изменение внутривисочечной гемодинамики	да	да
↓ внутривисочерулярного давления	да	да
↓ альбуминурии	да	да
Начальное ↓ СКФ («падение»)	да	да
Замедление ↓ СКФ в перспективе	да	да
↓ риска ХБП С5	да	да
Улучшение прогноза сердечной недостаточности	да	да

Scheen A.J., Delanaye P. [SGLT2 inhibitors and RAAS blockers : similarities, differences and complementarity]//Rev Med Liege.- 2022 Jan;77(1):18-24. [Article in French]

Различия групп препаратов

Эффекты	iRAAS	iSGLT2
Внутрипочечная гемодинамика	расширение эфф. артериолы	сокращение афф. артериолы + расширение эфф. артериолы
Первоначальное «падение» СКФ	связано с последующей нефропротекцией	независимо от последующей нефропротекции
↓ артериального давления	особенно АДс	менее выраженное АДс, больше АДд
Риск гиперкалиемии	да	нет
Риск острого повреждения почек	↑ (но плохо задокументирован)	↓ в интервенционных и обсервационных исследованиях
Гематокрит	↓	↑
Нефропротекция	да, если альбуминурия	да, даже при отсутствии альбуминурии
Нефропротективный механизм	в основном гемодинамический	гемодинамический + различные механизмы
Улучшение сердечной недостаточности	да, если ФВ ЛЖ ↓	да, если ФВ ЛЖ ↓ или сохранена

Нужна ли комбинация препаратов?



Комбинированная терапия iSGLT2+iRAAS превосходит монотерапию iRAAS

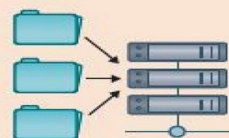
Meta-analysis

Is the combination of sodium-glucose transporter 2 inhibitors and renin-angiotensin system blockers in type 2 diabetes effective and safe?

Background

SGLT2 inhibitors and ACEI/ARBs are the future in diabetes management. Safety and tolerability of combination therapy is unknown

Methods



Electronic databases: PubMed, EMBASE, Web of Science and Cochrane



Up to May 2020



2 independent reviewers



7 RCTs, 1757 patients with type 2 diabetes

Results

SGLT-2 inhibitors and ACEI/ARB compared with ACEI/ARB alone

Primary outcomes

Kidney function



eGFR

-3.46 mL/min/1.73 m²
(95% CI) (-4.85 to -2.07)

24 h blood pressure



SBP

-4.59 mmHg
(-6.54 to -2.63)

DBP

-2.08 mmHg
(-3.29 to -0.87)

Proteinuria



UACR

-29.70%
(-42.48 to -16.92)

HbA1C



-0.48
(-0.68 to -0.28)

Safety outcomes

All adverse effects



RR 1.08

(95% CI) (0.96 to 1.22)

Hypoglycaemia



RR 1.37

(1.03 to 1.82)

Genital infection



RR 1.88

(0.90 to 3.95)

Urinary infection

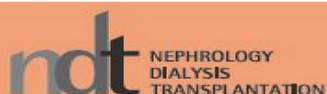


RR 2.04

(0.92 to 4.50)

Conclusion

Combination therapy with SGLT2 inhibitors and ACEI/ARB was effective, well-tolerated, and could achieve additional clinical benefits. There was an increased risk of hypoglycaemia

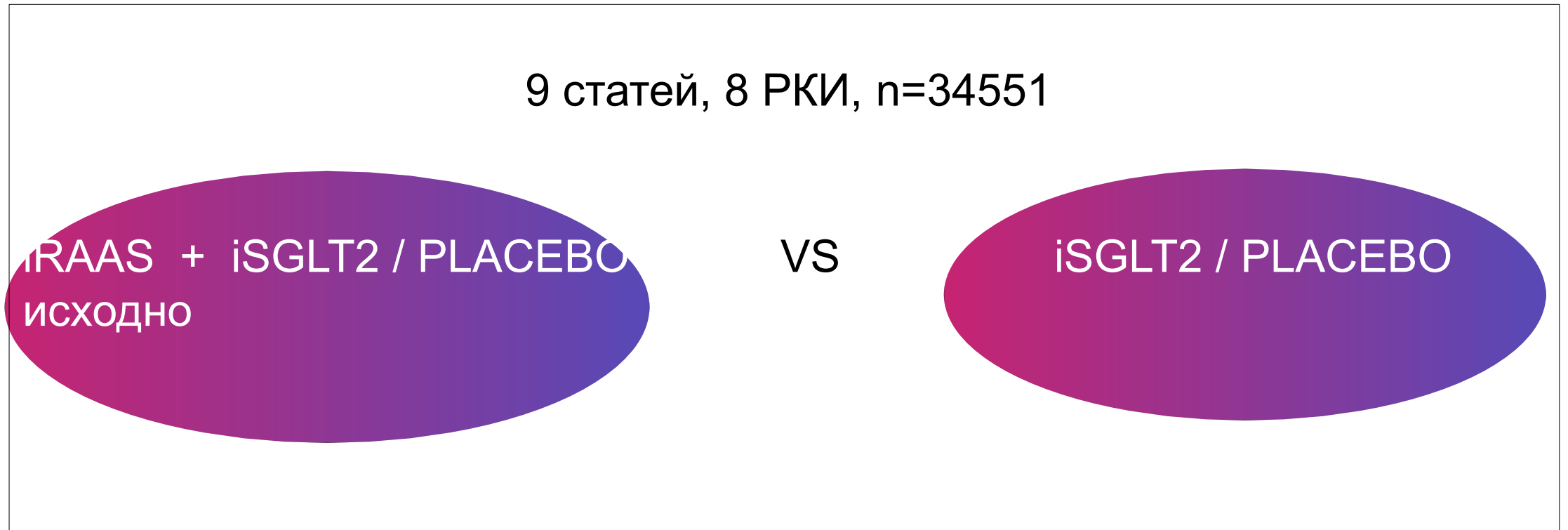


Beichen Tian et al. NDT (2021)

@NDTSocial

Tian B., Deng Y., Cai Y. et al. Efficacy and safety of combination therapy with sodium-glucose transporter 2 inhibitors and reninangiotensin system blockers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Mar 25;37(4):720-729. 11

Ни одно РКИ специально не исследовало комбинацию iRAAS и iSGLT2 по сравнению с монотерапией iSGLT2 по состоянию на май 2021 г.

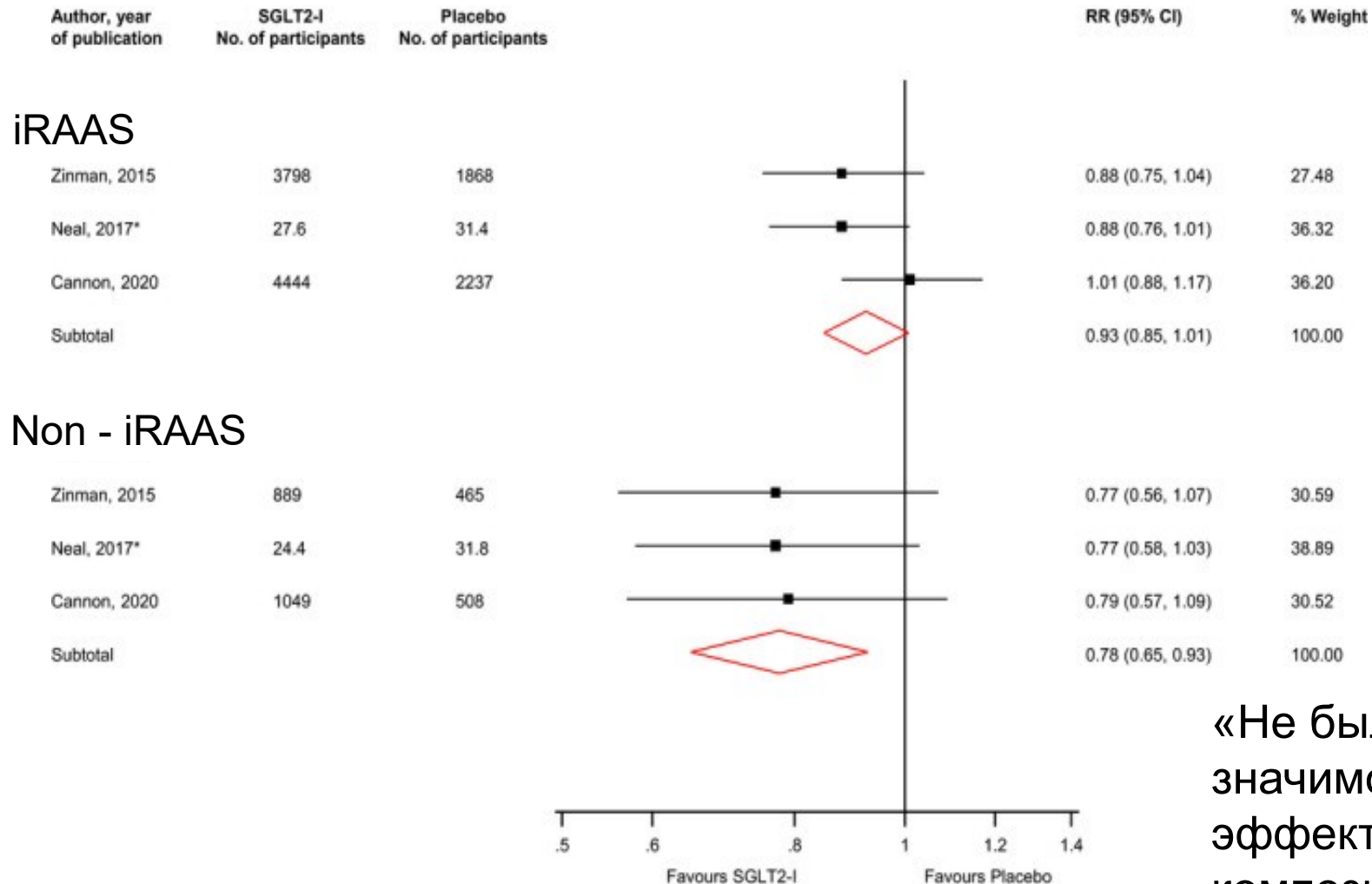


Seidu S., Kunutsor S.K., Topsever P., Khunti K. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-Is alone in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials//Endocrinol Diabetes Metab.2022 Jan; 5(1): e00303.

Исследования включенные в мета-анализ

Источник	РКИ	Популяция	Вмешательство	Доза (мг)	Длительность	SGLT2-I + RAAS-I	SGLT2-I - RAAS-I
Zinman, 2015; Mayer, 2019	EMPA-REG OUTCOME	СД2 с явным заболеванием почек	Эмпаглифлозин	10/25	3,1 г	5666	1354
Mancia, 2016	EMPA-REG BP	СД2 и гипертония	Эмпаглифлозин	10/25	12 нед	634	190
Neal, 2017	CANVAS Program	СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском, СКФ >30	Канаглифлозин	100/300	188.2 нед	8116	2026
Cannon, 2020	VERTIS CV	СД2 с атеросклеротическими ССЗ	Эртуглифлозин	5/15	3,5 г	6686	1560
Packer, 2020	EMPEROR-Reduced	СН +/- СД2	Эмпаглифлозин	10	16 мес	727	3003
Bhatt, 2020a	SCORED	СД2 с ХБП и дополнительным сердечно-сосудистым риском	Сотаглифлозин	200/400	16 мес	118	1990
Bhatt, 2020b	SOLOIST-WHF	СД2 с прогрессирующей СН	Сотаглифлозин	200/400	9 мес	205	1017
Scholtes, 2020	Pooled IPD analysis of 13 trials	СД2 с повышенной альбуминурией	Дапаглифлозин	10	12–24 нед	957	302

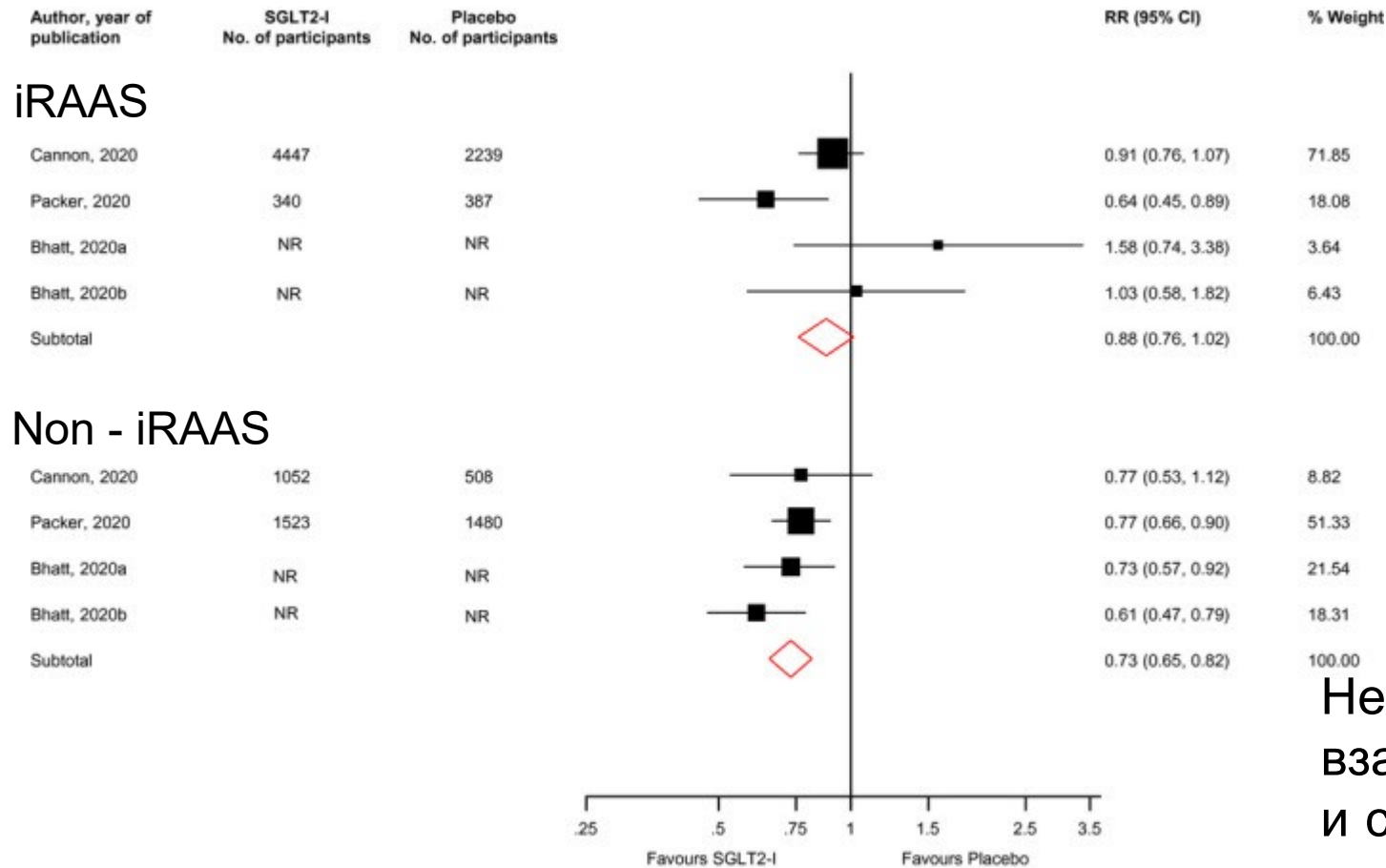
Композитный сердечно-сосудистый исход



Композитный сердечно-сосудистый исход: совокупная смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт

«Не было никаких доказательств значимого взаимодействия между эффектами iSGLT2 и статусом iRAAS на композитный сердечно-сосудистый исход ($p=0,08$ для мета-регрессии случайных эффектов)»

Композитный исход сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН



Не было доказательств значимой взаимосвязи между эффектами iSGLT2 и статусом iRAAS на композитный исход сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН (p=0,12 для мета-регрессии случайных эффектов)

Сердечно-сосудистая смерть

Сообщена только в одном исследовании

RR=0,61 (95% ДИ, 0,48–0,79) – iSGLT2 по сравнению с плацебо снижали риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимавших iRAAS исходно

RR=0,65 (95% ДИ, 0,39–1,06) – риск для тех, кто **не** получал iRAAS

Композитный почечный исход

Композитный почечный исход:
удвоение креатинина
сыворотки крови, начало
заместительной почечной
терапии или смерть от
почечной недостаточности

Был сообщен только в одном исследовании

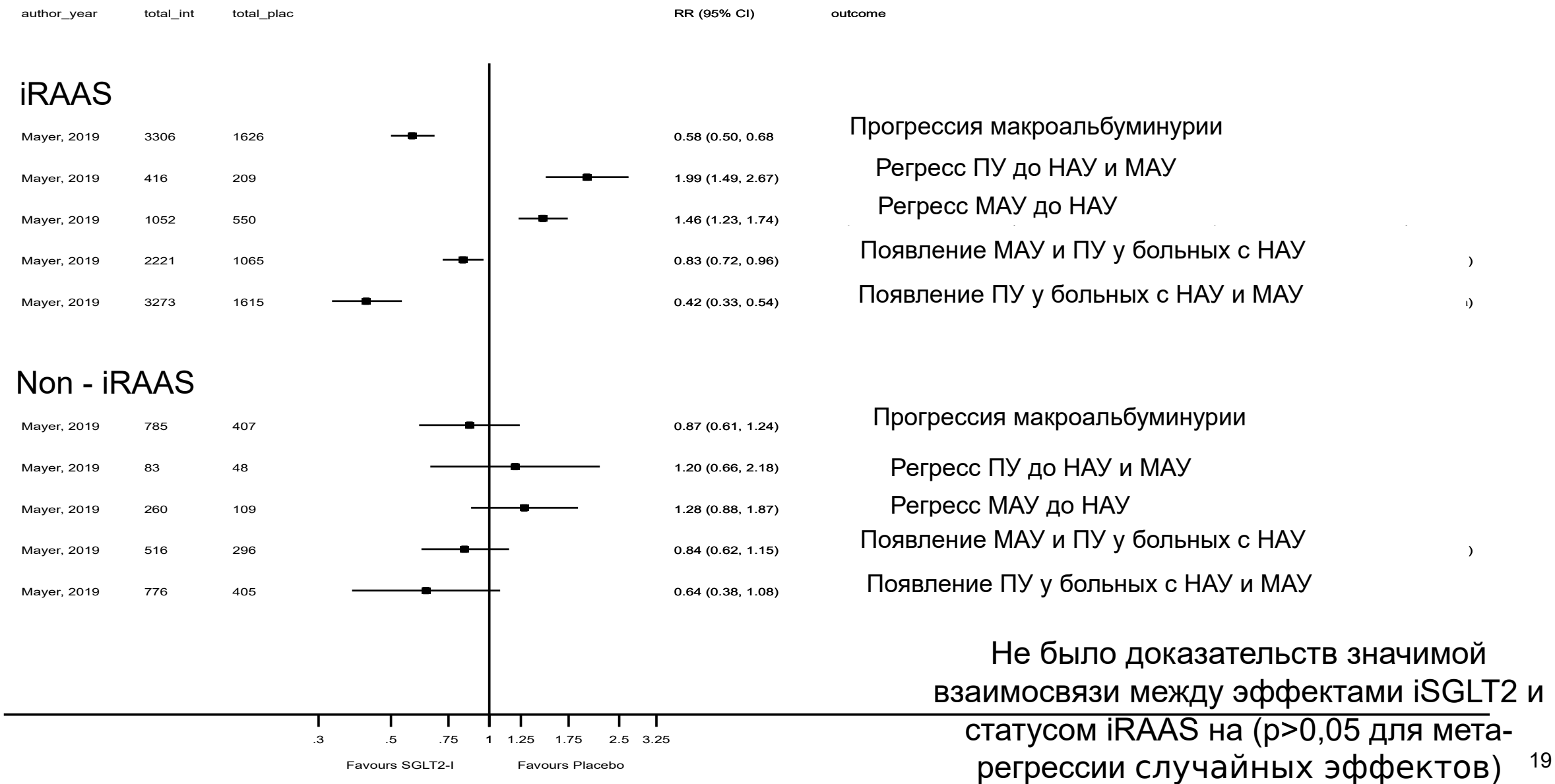
RR=0,52 (95% ДИ, 0,37–0,74) – iSGLT2 по сравнению с плацебо снижали риск композитного почечного исхода у больных, принимавших iRAAS исходно

RR=0,65 (95% ДИ, 0,30–1,39) – риск для тех, кто **не** получал iRAAS

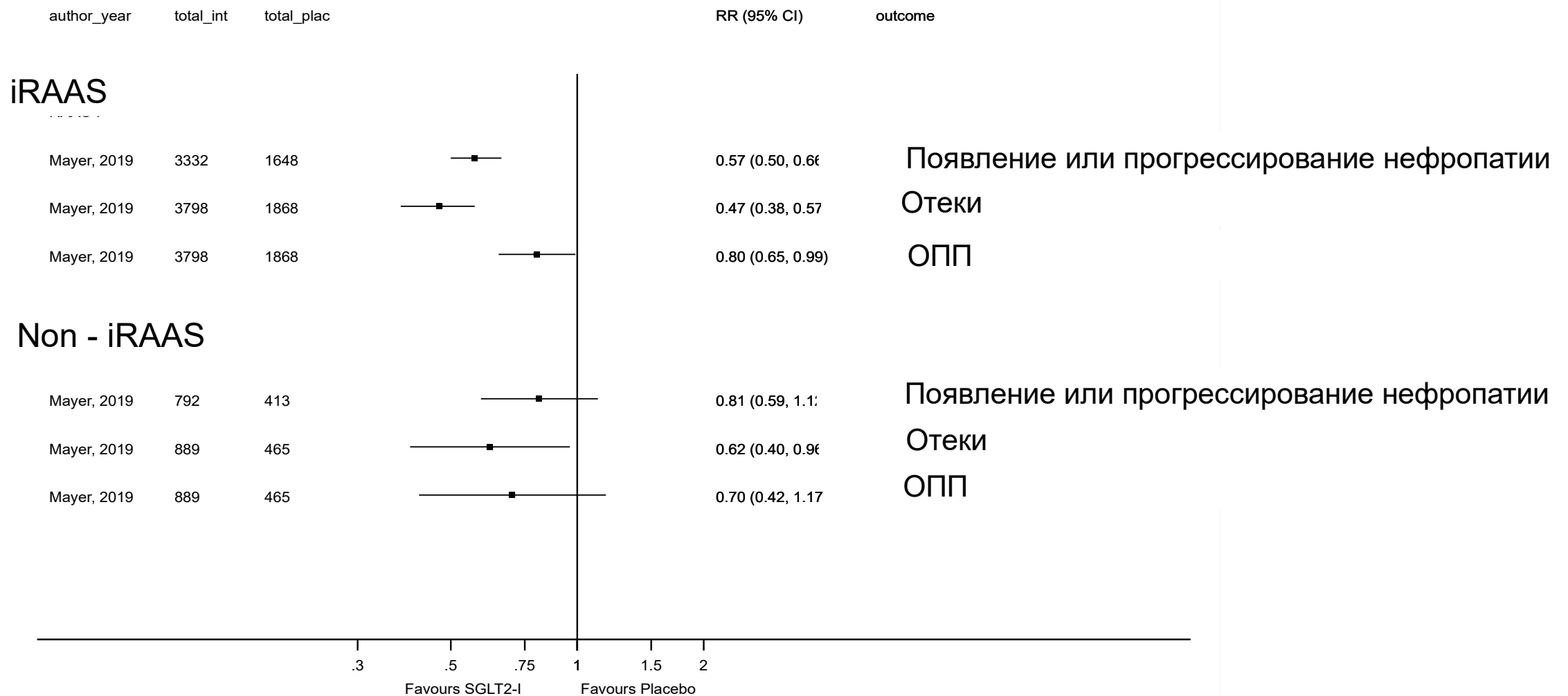
Динамика pСКФ

Источник	РКИ	Показатель	Результаты	Вывод
Mayer, 2019	EMPA-REG OUTCOME	Изменение pСКФ (исходный уровень до недели 4)	Падение в неделю (95% ДИ) для группы iRAAS: -0,879 (-1,001, -0,756) Падение в неделю (95% ДИ) для группы, без iRAAS: -0,368 (-0,618, -0,118).	Изменение было больше у тех, кто принимал iRAAS
Mayer, 2019	EMPA-REG OUTCOME	Изменение pСКФ (от 4-й недели до последнего дня лечения)	Нарастание в неделю (95% ДИ) для группы iRAAS: 1,705 (1,330, 2,081) Нарастание в неделю (95% ДИ) для группы без iRAAS: 1,630 (0,901, 2,358)	=
Mayer, 2019	EMPA-REG OUTCOME	Изменение pСКФ (последний день лечения до последующего наблюдения)	Нарастание в неделю (95% ДИ) для группы iRAAS: 0,569 (0,441, 0,698) Нарастание в неделю (95% ДИ) для группы, не относящейся к iRAAS: 0,586 (0,324, 0,849)	=
Scholtes, 2020	Pooled IPD analysis of 13 trials	pСКФ	Влияние дапаглифлозина на pСКФ были аналогичными у пациентов с или без iRAAS	=

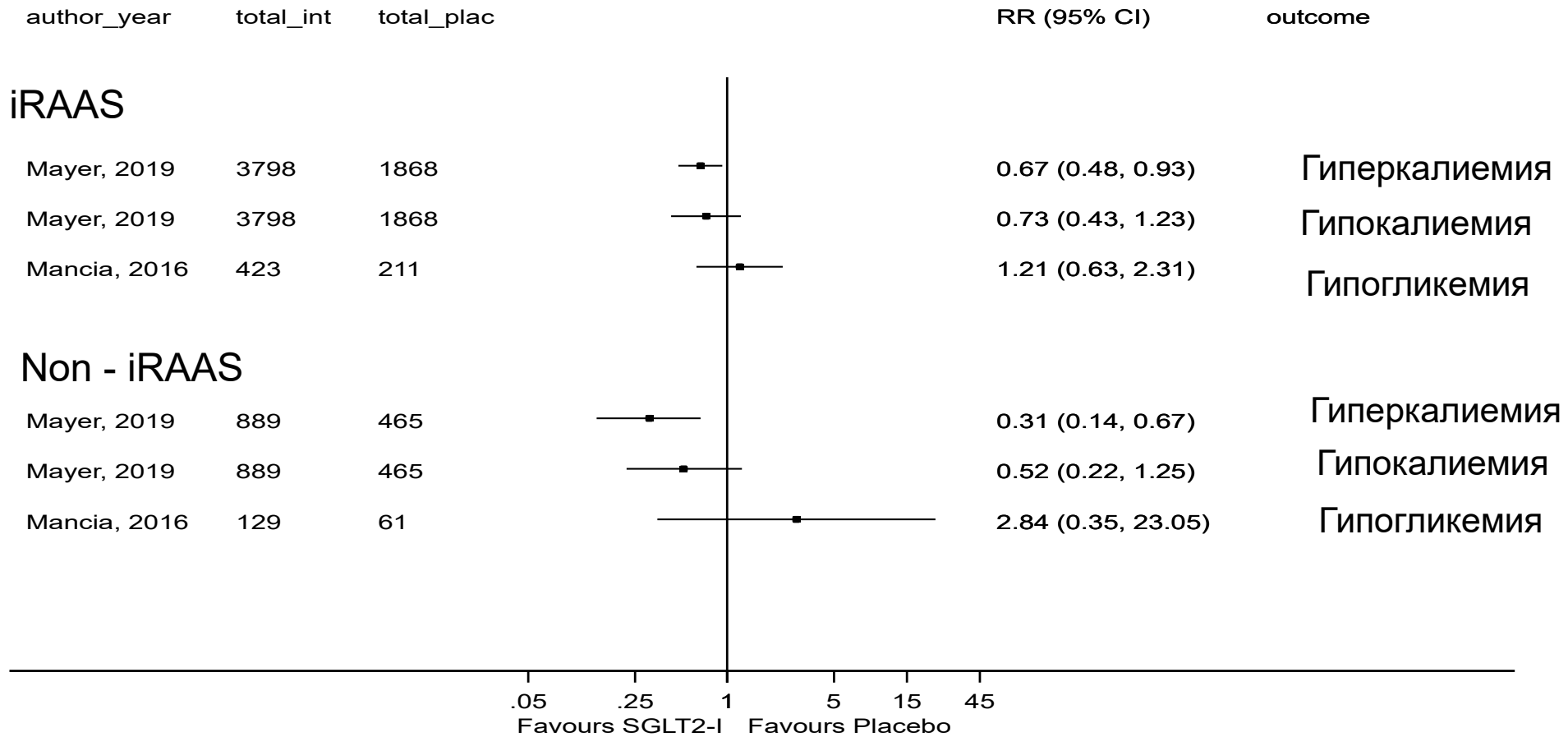
Изменение альбуминурии



Другие почечные исходы



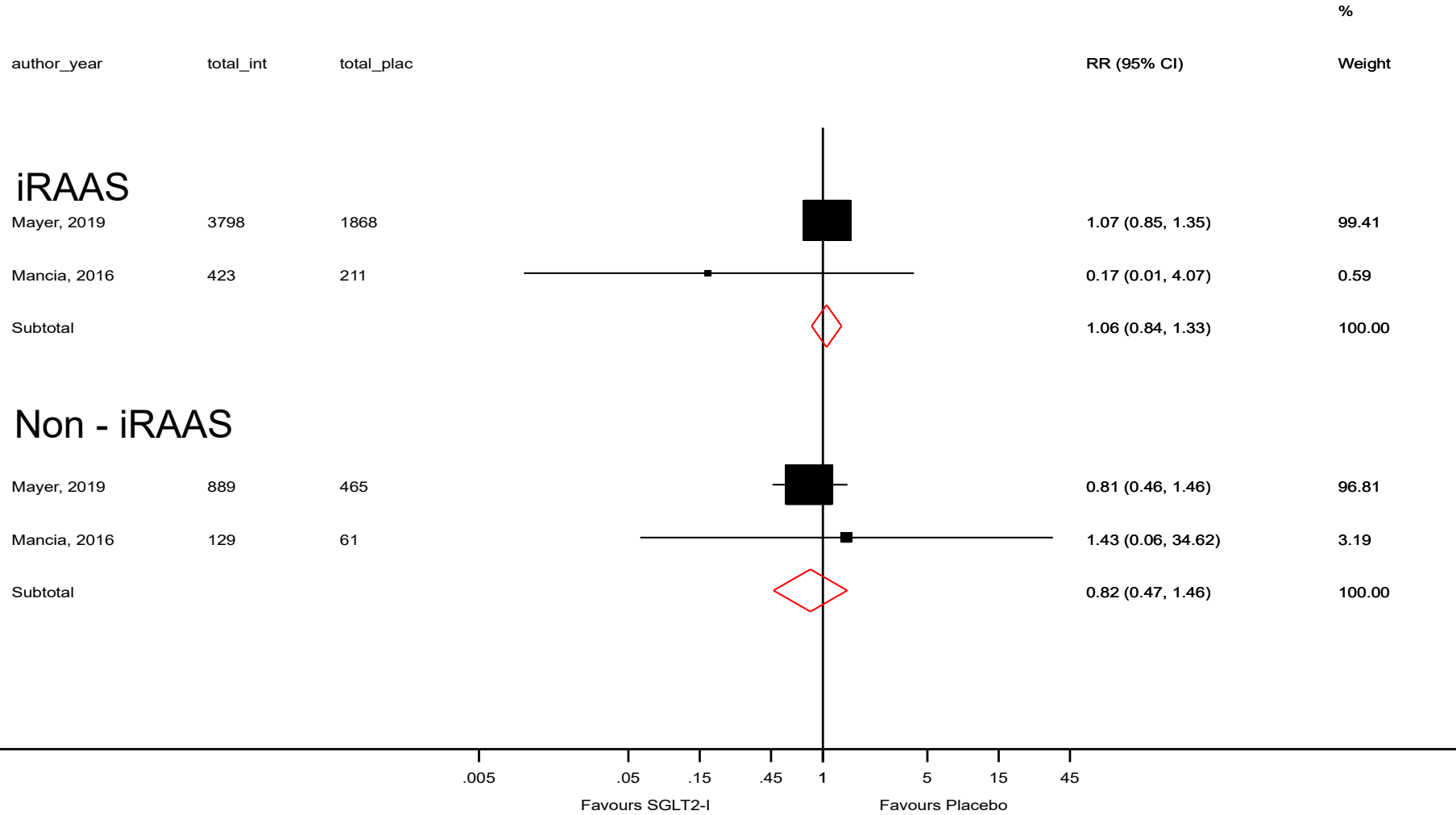
Метаболические параметры



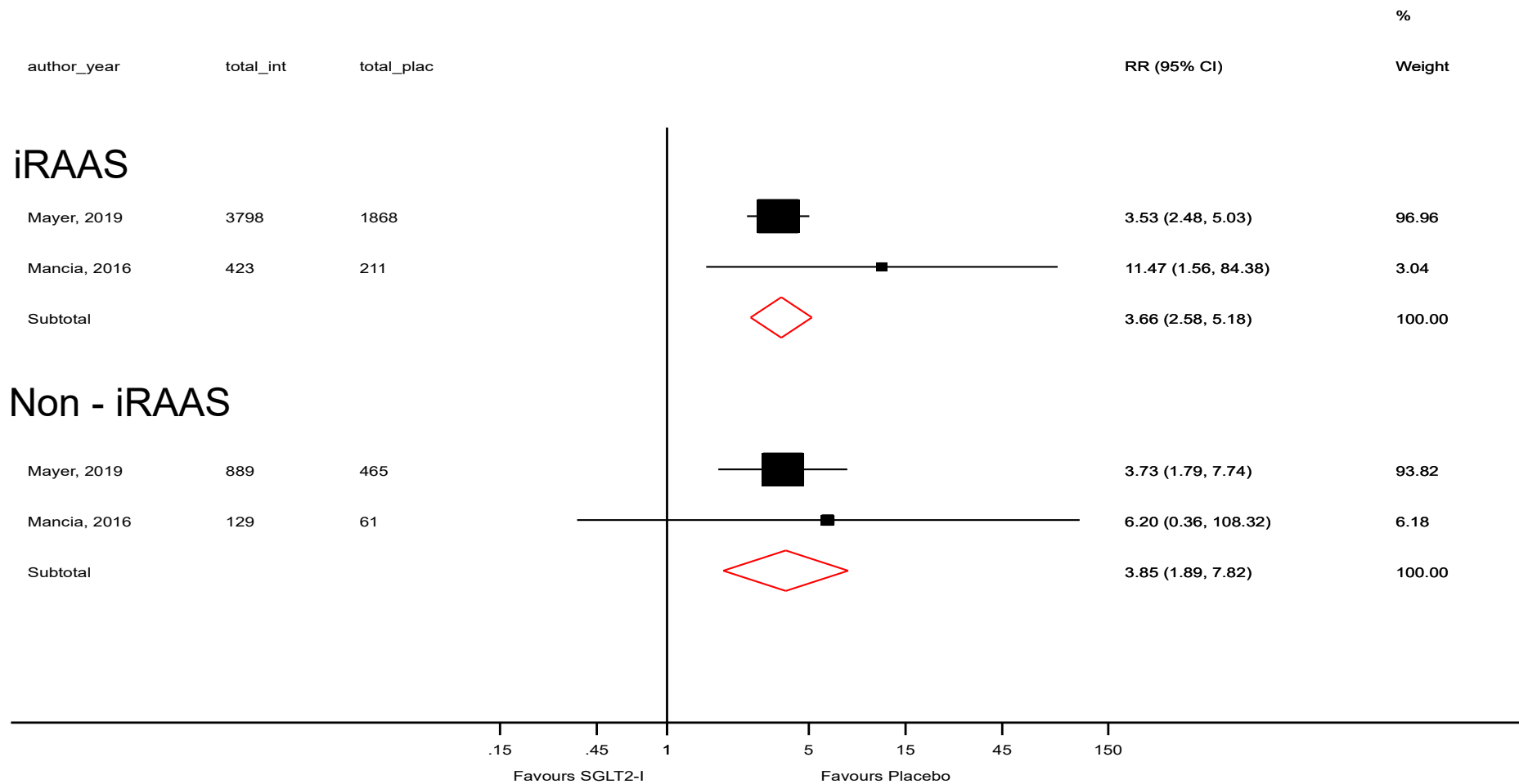
Метаболические и гемодинамические параметры

Источник	РКИ	Показатель	Результаты	Вывод
Scholtes, 2020	Pooled IPD analysis of 13 trials	HbA1c и гематокрит	Влияние дапаглифлозина HbA1c и Ht были аналогичными у пациентов с и без iRAAS	=
Scholtes, 2020	Pooled IPD analysis of 13 trials	Масса тела, мочевая кислота, артериальное давление	Среднее снижение массы тела, мочевой кислоты в сыворотке крови, АДс и АДд было более выраженным у пациентов без лечения iRAAS по сравнению с пациентами с лечением iRAAS на исходном уровне	Преимущество у пациентов без лечения iRAAS

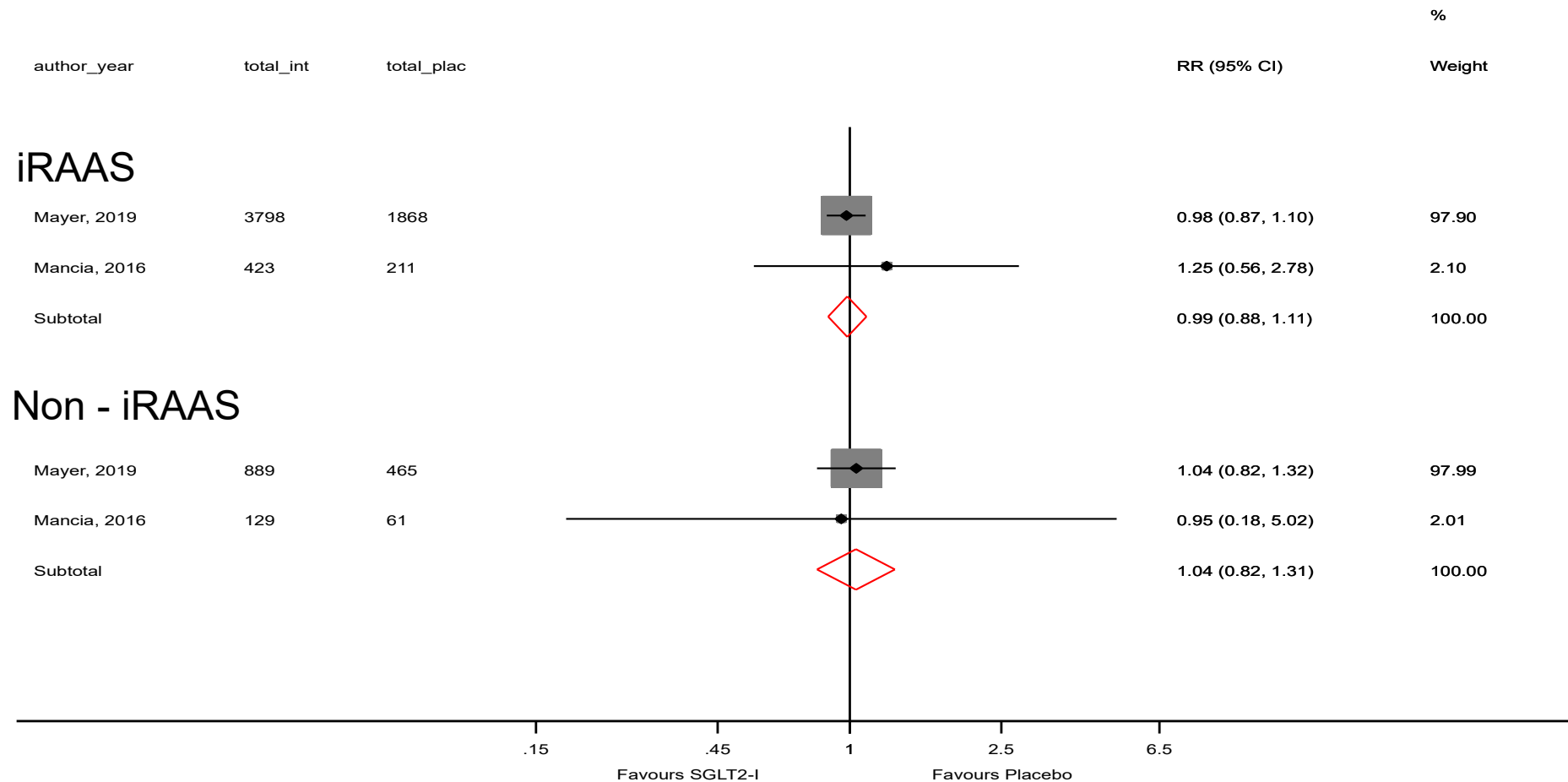
Истощение объема



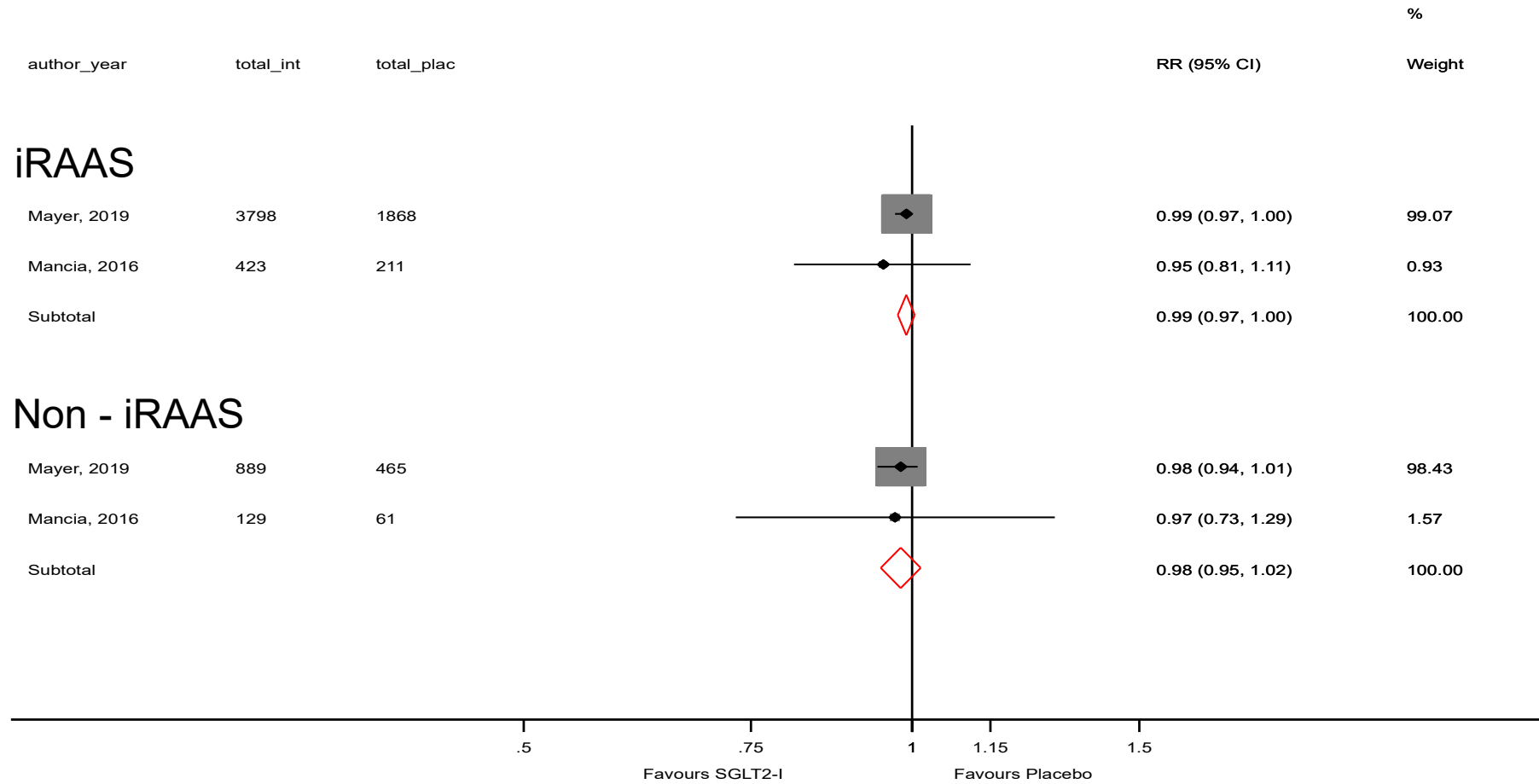
Генитальные инфекции



Инфекция мочевыводящих путей



Другие нежелательные явления



Выводы

1 Комбинация iRAAS+iSGLT2 превосходит монотерапию iRAAS в плане кардио- и нефропротекции при СД2 типа

2 Комбинация iRAAS+iSGLT2 оказывает сходную с монотерапией iSGLT2 кардио- и нефропротекцию при СД2 типа

3 Не исключено, что iRAAS+iSGLT2 может быть более эффективной по сравнению с монотерапией iSGLT2 в предотвращении ухудшения функции почек в дополнение к нормализации массы тела и АД, что требует дальнейшего подтверждения

4 Место для использования монотерапии iSGLT2 – пул пациентов, которые испытывают проблемы с полипрагмазией и/или необходима отмена иАПФ/БРА из-за индивидуальной непереносимости

5 Монотерапия iRAAS проводится в случае побочных эффектов на iSGLT2 или при отсутствии глифлозинов



Флоризин – естественный неселективный ингибитор SGLT2
Обнаружен в коре корня, листьях, побегах и плодах яблони (1835 г.)