УДК 616.61-02:616.379-008.64-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246795>

Катеренчук В.І.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Вплив сучасної гіпоглікемізуючої терапії на перебіг хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For citation: *Mіžnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(8):624-633. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246795

Резюме. У статті наведено літературний огляд щодо можливостей сучасної цукрознижувальної терапії в профілактиці прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Описані механізми розвитку й особливості перебігу ураження нирок при цукровому діабеті 2-го типу. Визначені проблеми традиційної гіпоглікемізуючої терапії у пацієнтів з патологією нирок. Розглянуті результати сучасних клінічних досліджень щодо можливості застосування нових груп цукрознижувальних препаратів: інгібіторів дипептидилпептидази 4, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози в нирках 2-го типу. Визначено переваги застосування та описані нефропротективні властивості агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 як єдиному класу препаратів, які продемонстрували зменшення темпів зниження швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із діабетом. Вказано на доцільність подальшого вивчення ефективності поєднаного застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 при діабетичній хронічній хворобі нирок. Тривалий час підходи до лікування діабетичної хвороби нирок не відрізнялися для пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів. Завершені протягом останніх років дослідження продемонстрували, що нові цукрознижувальні препарати здатні не лише знижувати рівень глікемії, але й сприятливо впливати на функцію нирок. Механізми нефропротективного впливу не повністю вивчені, але зрозуміло, що вони знаходяться поза межами лише поліпшення глікемічного контролю. Не вивченим залишається можливість нефропротективного впливу даних препаратів при швидкості клубочкової фільтрації у діапазоні 30–15 мл/хв/1,73 м² та нижче. Не з'ясованим залишається також питання впливу поєднаного застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози в нирках 2-го типу: чи буде дана комбінація переважати монотерапію, якщо так, то наскільки.

Ключові слова: огляд; цукровий діабет 2-го типу; діабетична хронічна хвороба нирок; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН) і термінальної стадії нирок у західному світі [1]. Діабетична хронічна хвороба нирок (ДХХН) — одне з найпоширеніших ускладнень ЦД2. Діагностичним критерієм ДХХН у пацієнтів із ЦД є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² або відношення альбуміну до креатиніну (UACR) у двох

із трьох аналізах сечі > 30 мг/г [1]. У дослідженні UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) у 25 % пацієнтів із ЦД2 розвивалася мікроальбумінурія протягом 10 років після встановлення діагнозу. Відповідно до даних сучасних досліджень, від 28 до 43 % пацієнтів із ЦД2 мають ДХХН [2, 3]. Після початкової фази гіперфільтрації нефрони втрачаються, що призводить до стійкого зниження ШКФ у межах 3–6 мл/хв/рік [4]. Прогресування до макроальбумінурії

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Катеренчук Віталій Іванович, к.м.н., доцент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: vik_ce@ukr.net; контактні тел.: +38 (099) 045-71-47, +38 (067) 504-34-68.

For correspondence: Vitaliy Katerenchuk, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net; contact phones: +38 (099) 045-71-47, +38 (067) 504-34-68.

Full list of author information is available at the end of the article.

не є дуже частим, однак її наявність значно підвищує смертність, навіть більше, ніж перехід до термінальних стадій ДХХН. Надлишкова смертність пацієнтів із ДХХН обумовлена перш за все кардіоваскулярними причинами, а не безпосередньо прогресуванням ниркової недостатності і може досягати 20 % на рік [5, 6]. ДХХН є причиною початку замісної ниркової терапії (ЗНТ, діалізу) у 47 % випадків, що визначає її як найпоширенішу причину такої терапії [7, 8]. У той же час недостатнє забезпечення пацієнтів із цукровим діабетом ЗНТ визначають як одну з основних причин високої смертності. На сьогодні ДХХН близька до того, щоб перевершити всі інші ускладнення діабету з точки зору спричиненої захворюваності та смертності [6]. Дійсно, на глобальному рівні очікується, що хронічна хвороба нирок стане п'ятою причиною смерті в усьому світі протягом 20 років, а ДХХН, асоційована з діабетом, є ключовим фактором зростання поширеності ХХН [9]. ДХХН при ЦД2 є доволі гетерогенною, і зниження ШКФ можливе й у пацієнтів без значної альбумінурії, що відрізняє її від класичного варіанта діабетичної нефропатії, описаної Карлом Еріком Могенсеном для цукрового діабету 1-го типу (ЦД1).

Особливості ДХХН при ЦД2. У розвитку ДХХН у пацієнтів із ЦД2 існує низка суттєвих відмінностей від генезу даного ускладнення при ЦД1. По-перше, ЦД2 вражає переважно людей старшого віку, тому на момент встановлення діагнозу діабету у цих пацієнтів можливий розвиток ураження нирок внаслідок вікових змін (старіння) та наявності супутніх патологічних станів, здатних призводити до погіршення ниркової функції, у той час як при ЦД1 саме діабет є єдиною причиною ураження нирок. По-друге, якщо ЦД1 маніфестує яскраво і є можливість простежити розвиток змін у нирках з самого початку захворювання, то ЦД2 тривало залишається нерозпізнаним. У той же час протягом терміну розвитку ЦД2 відбувається розвиток і хронічних діабетичних уражень, зокрема ДХХН. На час його діагностики нирки тривалий час перебувають під впливом гіперглікемії і низки супутніх факторів. По-третє, для ЦД2 характерна більша кількість метаболічних порушень, здатних відображатися на функціональному стані нирок. Ці патогенетичні відмінності знаходять своє підтвердження у результатах клінічних досліджень, які продемонстрували, що ураження нирок при ЦД2 може бути більш складним явищем, ніж те, що спостерігається при ЦД1 [10]. Цікавими є результати морфологічного дослідження біопсії нирок у пацієнтів з ЦД2 в США. Типові діабетичні мікросудинні зміни були наявні в 37 % випадків, недіабетична хвороба нирок (нефросклероз або імунологічне захворювання нирок) — у 36 % випадків, поєднання діабетичної та недіабетичної хвороби нирок — у 27 % випадків [11]. За результатами іншого генетичного дослідження, різні типи резистентності до інсуліну при ЦД2 асоціюються з ризиком розвитку різних типів ДХХН [12]. На жаль, дане дослідження є невеликим і питання потребує подальшого вивчення.

Під час діагностики ЦД2 доволі часто у пацієнтів уже спостерігається ДХХН з альбумінурією та/або помірно зниженою ШКФ. При ЦД2 рідко вдається виявити гіперфільтрацію, яка є першою ознакою діабетичного ураження нирок при ЦД1 [13]. В патогенезі ураження нирок при ЦД2 відзначається вплив інших метаболічних зрушень (дисліпідемії, гіперурикемії) та системного запалення, розвиваються не лише мікро-, але й макросудинні ураження [4]. Ці зміни можуть розвиватися не лише паралельно діабету, але й випереджати його. Комплексний вплив дисметаболічних і гемодинамічних факторів врешті-решт призводить до порушення цілісності базальної мембрани клубочка. Внаслідок цього спочатку дрібні альбуміни, а згодом і більші молекули протеїнів починають потрапляти в сечу. Відповідно до сучасних рекомендацій більшості нефрологічних та ендокринологічних товариств, з метою діагностики ДХХН потрібно виконувати визначення UACR в першій ранковій пробі сечі. Діагностична значимість цього методу вважається більшою, ніж в оцінки добової екскреції альбуміну. За рівнем UACR виділяють помірну альбумінурію, яку раніше називали мікроальбумінурією (30–300 мг/г), та явну альбумінурію, яку раніше називали протеїнурією (≥ 300 мг/г).

Протягом тривалого часу підходи до терапії та профілактики ДХХН у пацієнтів із ЦД1 та ЦД2 були ідентичними. Наріжним каменем такої терапії було досягнення оптимального глікемічного контролю, застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС): інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та сартанів, а також уникнення застосування нефротоксичних препаратів [8, 14–18]. Інгібітори РАС продемонстрували одночасне зниження артеріального тиску (АТ) і протеїнурії. Відповідно до останніх рекомендацій клінічної практики KDIGO [19], для лікування хворих на ЦД рекомендується комплексна допомога, включаючи також статини для всіх пацієнтів з ЦД та ДХХН незалежно від рівня холестерину для профілактики серцево-судинних захворювань, помірне фізичне навантаження, відмову від куріння, зниження маси тіла при ожирінні, обмеження солі та білка в дієті.

Ще дослідження UKPDS і DCCT продемонстрували, що прогресування нефропатії пов'язане з глікемічним контролем, і дуже важливою є підтримка рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) нижче або рівним 6,5–7,0 % [19–21]. Нормалізація рівня глюкози в крові може діяти нефропротективно за допомогою різних механізмів: зменшення гіперфільтрації на рівні нефрону [8, 22], зниження глікозилювання та генерації токсичних проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів [23], зниження активності поліолу, гексазаміну та протеїнінази С [24]. Посилений контроль глюкози в крові знижує ризик розвитку протеїнурії та її прогресування [14–16]. Необхідність зниження АТ з метою запобігання зниженню ниркової функції у пацієнтів ЦД вперше визначив Карл Ерік Могенсен в 1976 році [25]. Метою терапії є АТ нижче 130/80 мм рт.ст. [17, 26].

Найбільш ефективним для зменшення протеїнурії та збереження функції нирок є блокування РАС незалежно від рівня АТ [27–29]. Сартани та іАПФ знижують фільтраційний тиск, розширюючи еферентну клубочкову артеріолу. Клінічні ефекти цих двох класів препаратів вважаються еквівалентними [30]. За присутності білків у сечі вкрай важливо зменшити рівень протеїнурії, щоб знизити ризик прогресування хвороби нирок [14–16, 31].

Вплив цукрознижувальної терапії на ДХХН. Класичні гіпоглікемізати, з інсуліном включно, не надавали особливих переваг у профілактиці прогресування ДХХН зі зниженою ШКФ. Більше того, ці препарати мають низку обмежень у застосуванні при ДХХН. Похідні сульфонілсечовини (ПСС) та інсулін мають високий ризик повторних гіпоглікемічних епізодів [32], а метформін може викликати потенційно небезпечний лактоацидоз [33, 34]. Протягом тривалого часу застосування базового цукрознижувального препарату метформіну було дозволено виключно для пацієнтів з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м². Потреба в відміні або зменшенні дози препарату при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² існує також для ПСС (глібенкламід, глімпіриду). Таким чином, при ЦД2 доволі рано виникала потреба у призначенні інсулінотерапії для пацієнтів не лише з тяжкими, але й з помірними стадіями ДХХН, що ще більше споріднювало тактику терапії при ЦД обох типів. Однак інсулін також виводиться нирками, і його застосування також потребує ретельного моніторингу глікемії та постійного титрування дози.

Останнє десятиліття суттєво розширило можливості цукрознижувальної терапії при ДХХН. Було змінено підходи до можливостей застосування метформіну — граничну межу ШКФ було знижено до 50 мл/хв, потім до 45 мл/хв, а на сьогодні застосування метформіну вважається можливим при ШКФ > 30 мл/хв (зі зменшенням дози до 1000 мг/добу) [4, 19]. До того ж суттєво розширився арсенал препаратів, що знижують рівень глюкози в крові у пацієнтів з ЦД2: інгібітори дипептидилпептидази 4 (іДПП-4), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2). Якщо іДПП-4 не показали особливих переваг щодо застосування у хворих з ДХХН, то для двох інших класів було продемонстровано додатковий сприятливий ефект у пацієнтів із ураженням нирок, крім безпосередньо гіпоглікемізуючого ефекту.

Вивчення впливу нових гіпоглікемізатів на перебіг ДХХН в рамках клінічних досліджень зазвичай було вторинною кінцевою точкою, оскільки за досвідом класичних препаратів не вбачалося особливих передумов щодо можливості досягнення позитивного впливу. При вторинному аналізі досліджень SAVOR-TIMI-53 [35] та CARMELINA [36] іДПП-4 саксагліптин та лінагліптин продемонстрували деяке сповільнення розвитку макроальбумінурії, але вплив на основні серцево-судинні точки не був вираженим.

Для арГПП-1 вторинні ниркові кінцеві точки були вивчені і проаналізовані для п'яти молекул в шести великих дослідженнях: ліксисенатид (ELIXA [37]), ліраглутид (LEADER [38]), семаглутид (SUSTAIN-6 [39]), ексенатид (EXSCEL [40]), дулаглутид (REWIND [41] та AWARD-7 [42]). У той же час у жодному опублікованому дослідженні арГПП-1 ниркові події не були первинними кінцевими точками. У всіх дослідженнях первинними кінцевими точками були великі серцево-судинні події (CVOT). З цієї причини уявлення про вплив арГПП-1 на нирки було надано за допомогою результатів кардіоваскулярних досліджень. На відміну від серцево-судинних точок, методологія оцінки яких є стандартизованою для всіх клінічних досліджень, ниркові кінцеві точки не були уніфікованими. Спільним для всіх цих досліджень був аналіз динаміки протеїнурії та зміни ШКФ, проте інші складові композитної ниркової кінцевої точки відрізнялися. Компоненти композитної ниркової кінцевої точки були однаковими у дослідженнях REWIND, LEADER та SUSTAIN-6, що дозволяє говорити про досягнення певного консенсусу і початок стандартизації підходів до оцінки впливу на функцію нирок у клінічних дослідженнях.

У дослідженні ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) [37, 43] вихідний рівень ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² був у 25 % пацієнтів групи ліксисенатиду та у 22 % пацієнтів, які отримували плацебо. Ліксисенатид зменшував відсоток зростання альбумінурії відносно вихідного рівня порівняно з плацебо виключно у пацієнтів з макроальбумінурією. Не відзначалося жодних відмінностей щодо зниження ШКФ. У дослідженні ексенатиду EXSCEL [40] ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² була лише у 17 % пацієнтів, які приймали ексенатид і плацебо. Ниркові кінцеві точки не були заздалегідь визначені. Ретроспективний аналіз [44] продемонстрував значне зниження ризику комбінованої ниркової кінцевої точки (40% зниження ШКФ, початок діалізу або трансплантація нирки, смерті, обумовленої патологією нирок, та початок макроальбумінурії) на 15 % (p = 0,027).

У дослідженні LEADER [39, 45] 23 % пацієнтів мали ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², 36 % — альбумінурію > 30 мг/г і 10 % — альбумінурію > 300 мг/г. Ліраглутид знижив на 22 % (p = 0,003) ризик вторинної композитної ниркової кінцевої точки, яка визначалася як вперше виникла макроальбумінурія, стійка дуплікація креатиніну сироватки, початок ЗНТ або смерті, обумовлена патологією нирок. Однак цей ефект був досягнутий в основному за рахунок зниження макроальбумінурії, без суттєвих змін інших параметрів кінцевої точки. Найкращий результат був отриманий при стратифікації за вихідним рівнем ШКФ. У пацієнтів із вихідним рівнем ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м² зниження ШКФ становило 2 мл/хв/1,73 м² у групі ліраглутиду порівняно з 4 мл/хв/1,73 м² у групі плацебо (p < 0,001) [39].

У дослідженні альбіглутиду HARMONY [46], яке було завершено достроково через 1,6 року спостереження, не було помічено значної користі альбіглутиду щодо зниження ШКФ. Однак у цьому дослідженні

лише в 11 % пацієнтів ШКФ була < 60 мл/хв/1,73 м². У дослідженні REWIND [41] ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² відзначалася у 22 % пацієнтів. Дулаглутид продемонстрував значне зниження ниркової композитної точки (вперше виникла макроальбумінурія, стійке зниження ШКФ < 30 %, початок ЗНТ, нововиявлена макроальбумінурія) на 15 % ($p = 0,0004$). Дулаглутид знижував частоту стійкого зменшення ШКФ на 40 % або більше і 50 % або більше ($p = 0,0002$).

У дослідженні SUSTAIN-6 [39] ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² була у 28,5 % пацієнтів, 12,7 % мали вихідну макроальбумінурію. Семаглутид зменшив на 36 % ($p = 0,005$) вторинну комбіновану ниркову кінцеву точку (нововиникла макроальбумінурія, подвоєння рівня креатиніну в сироватці, зниження ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², потреба в замісній нирковій терапії або смерть, обумовлена патологією нирок). Результат був досягнутий головним чином впливом на макроальбумінурію, що виникла вперше (2,7 % у групі семаглутиду проти 4,9 % у групі плацебо, $p = 0,001$). Аналіз post-hoc показав зниження альбумінурії на 30 % і регрес до мікро- або нормоальбумінурії для всіх ступенів альбумінурії у пацієнтів, які отримували семаглутид [47]. У аналізі post-hoc пацієнти, які отримували 1 мг семаглутиду підшкірно щотижня, мали значно повільнішу втрату ШКФ, ніж пацієнти, які отримували плацебо ($-1,05$ мл/хв/1,73 м²/рік проти $-1,92$ мл/хв/1,73 м²/рік, $p < 0,001$). Сповільнення зниження ШКФ спостерігалось при розподілі пацієнтів за ШКФ на групи < 60 та > 60 мл/хв/1,73 м² [47]. Дослідження перорального семаглутиду PIONEER 6 [48] включало 27 % пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², однак аналізу впливу на ниркові кінцеві точки не проводилося.

Нині тривають декілька рандомізованих клінічних досліджень арГПП-1, у яких ниркова кінцева точка вивчається як вторинна. Серед них дослідження впливу семаглутиду на серцево-судинні захворювання у пацієнтів із ЦД2 (SOUL) (NCT03914326). Вторинна композитна кінцева точка ДХХН у цьому клінічному дослідженні в подальшому була задіяна як первинна у дослідженні FLOW [49].

Загалом усі п'ять молекул арГПП-1: ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, ексенатид та дулаглутид — продемонстрували позитивний вплив на композитні ниркові кінцеві точки і певною мірою поліпшували функцію нирок. Але цей ефект переважно був зумовлений сповільненням прогресування альбумінурії (переходом мікро- в макроальбумінурію), а не стабілізацією ШКФ [37, 38, 40]. Позитивний вплив на рівень ШКФ було доведено виключно для дулаглутиду порівняно з інсуліном гларгін у пацієнтів із ЦД2 у дослідженні AWARD-7 [42] та певною мірою — для семаглутиду [48].

На сьогодні немає чіткого розуміння, яким чином арГПП-1 позитивно впливають на функцію нирок. Єдиним доведеним механізмом сприятливої дії на нирки є зниження рівня глікемії [50]. Непрямий нефропротекторний ефект може залежати від впливу на інші фактори ризику ДХХН: масу тіла та АТ. Зниження маси тіла при застосуванні арГПП-1 перевищує вплив

інших препаратів, що теоретично має призводити до зменшення гіперфільтрації та протеїнурії. Тим не менш у дослідженні LEADER функція нирок не змінювалася при поліпшенні глікемічного контролю, зниженні маси тіла та систолічного АТ [45]. Нефропротекцію при застосуванні арГПП-1 пробують пояснити також збільшенням натрійурезу у ниркових каналцях, ймовірно, шляхом інгібування ізоформи натрію/водню 3 (NHE3) [51, 52]. Таким чином, знижуються внутрішньоклубочковий тиск, гіперфільтрація та активація PAC [53]. Але при застосуванні арГПП виникає клубочкова вазодилатація, яка мала би нейтралізувати позитивний ефект на ниркову гемодинаміку [54]. Загалом дані щодо впливу арГПП-1 на натрійурез та ниркову гемодинаміку є суперечливими: виявлено як підвищення, так і зниження ШКФ [55–57]. Можливо, це обумовлено відмінностями в нирковій гемодинаміці у здорових осіб та пацієнтів із ЦД, впливом інсулінорезистентності та змінами залежної від оксиду азоту вазодилатації у пацієнтів із ЦД2. Значний вплив може мати також вихідний рівень ШКФ. Усе це може бути поясненням, чому в дослідженнях LEADER [45] та SUSTAIN [39] пацієнти мали різнонаправлені зміни ШКФ залежно від її початкового рівня. Як можливий механізм нефропротекції можна розглядати те, що арГПП-1 можуть мати ефекти слабких проксимальних діуретиків і ниркових вазодилаторів [56], здатні знижувати циркулюючі концентрації ангіотензину II [58] та активність передсердного натрійуретичного пептиду [59]. Також є припущення, що застосування арГПП-1 призводить до зменшення системного запалення й окисного стресу шляхом стимуляції аденозинмонофосфат-протеїнкінази A [60].

На сьогодні тривають дослідження впливу трьох арГПП-1 на первинні ниркові точки: ліраглутиду (NCT01847313), ліксисенатиду (ELIXIRS, NCT02276196) та семаглутиду (дослідження FLOW, NCT03819153) [49]. Останнє дослідження — «Вплив семаглутиду на прогресування ниркової недостатності у пацієнтів з діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок» є найбільшим, покликаним оцінити ефект застосування 1 мг підшкірного семаглутиду тривалої дії 1 раз на тиждень у пацієнтів із ЦД2 з помірною/розвинутою ДХХН та альбумінурією. Дослідження FLOW передбачає набір більше 3000 дорослих пацієнтів із ЦД2 та ДХХН, які застосовують максимальну переносиму дозу блокаторів PAC. ДХХН визначається як альбумінурія 300–5000 мг/г і ШКФ в межах 50–75 мл/хв/1,73 м² або альбумінурія 100–5000 мг/г і ШКФ 25–50 мл/хв/1,73 м². Первинною композитною нирковою точкою є стійке зниження ШКФ на ≥ 50 %, або стійкий рівень ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м², або початок ЗНТ (діаліз або трансплантація нирки), або ниркової чи серцево-судинної смерті. Набір пацієнтів до дослідження триває, оцінку результатів буде проведено після набору достатньої кількості кінцевих точок або через 5 років.

Також триває клінічне дослідження AMPLITUDE-O з вивчення впливу нового арГПП-1 ефпегленатиду на серцево-судинні події у пацієнтів із ЦД2 з встановленими серцево-судинними захворюваннями або ШКФ в межах ≥ 25 та < 60 мл/хв/1,73 м² та принаймні од-

ним серцево-судинним фактором ризику. Нирковими кінцевими точками даного дослідження є: поява альбумінурії або прогресування до макроальбумінурії (> 300 мг/г), збільшення UACR на ≥ 30 % від вихідного рівня, зниження ШКФ від вихідного рівня (протягом ≥ 30 днів), хронічний діаліз (протягом ≥ 90 днів), трансплантація нирки, стійка ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² (протягом ≥ 30 днів).

На підставі результатів завершених клінічних досліджень Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалило використання всіх комерційно доступних арГПП-1 до ШКФ ≥ 15 мл/хв/1,73 м².

Найбільш багатообіцяючі результати щодо поліпшення функції нирок були продемонстровані для іНЗКТГ-2. Спочатку позитивні результати були отримані як вторинні кінцеві точки при проведенні досліджень серцево-судинної безпеки. Подібні позитивні результати були отримані для всіх молекул іНЗКТГ-2, які на сьогодні застосовуються у клінічній практиці: емпагліфлозину (EMPA-REG), канагліфлозину (CANVAS) та дапагліфлозину (DECLARE-TIMI 58) [61–64]. На відміну від арГПП-1, для всіх указаних препаратів іНЗКТГ-2 було встановлено, що вони не лише зменшують протеїнурію, але й сповільнюють прогресування зниження функції нирок (ШКФ). Навіть дослідження VERTIS, яке стало першим і, поки що, єдиним дослідженням іНЗКТГ-2, яке не продемонструвало позитивного впливу представника даного класу ертугліфлозину на профілактику значних серцево-судинних подій, показало сприятливий вплив на збереження ШКФ порівняно з плацебо [65].

Зниження ШКФ вивчалось як вторинна кінцева точка у двох дослідженнях іНЗКТГ-2, де первинною точкою був вплив препаратів на кардіоваскулярні події у пацієнтів з серцевою недостатністю як з ЦД, так і без нього. Дослідження EMPEROR-Reduce, яке вивчало вплив емпагліфлозину, виявило, що щорічне зниження рШКФ було повільнішим у групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо ($0,55$ мл/хв/1,73 м² проти $2,28$ мл/хв/1,73 м²) [66]. Натомість дослідження DAPA-HF, яке вивчало вплив дапагліфлозину, не виявило відмінностей між групами (дапагліфлозин і плацебо) щодо композитної ниркової точки [67]. Слід зазначити, що у дослідженні DAPA-HF на момент рандомізації кількість пацієнтів із ХХН була незначною. Ймовірно, що мала кількість пацієнтів вплинула на можливість виявити статистично значущі відмінності. У той же час обидва дослідження продемонстрували значимий вплив на ризик погіршення серцевої недостатності або смерті від серцево-судинних причин у групі лікування, незалежно від наявності діабету.

Механізми позитивного впливу іНЗКТГ-2 на функцію нирок вбачаються більш зрозумілими. Нирки є органом, який відіграє значну роль у метаболізмі глюкози. Наявність рецепторів НЗКТГ-2 є важливим механізмом збереження енергії за рахунок затримки в нирках глюкози, яку інакше було б втрачено. Цей механізм відігравав дуже важливу роль у часи, коли доступ до екзогенних енергетичних ресурсів, перш за все вуглеводів, був обмежений. За умов звичного нам сучасного

харчування нирки щодня реабсорбують близько 180 г глюкози. При надмірному аліментарному надходженні вуглеводів, при ЦД та інших видах гіперглікемії реабсорбція глюкози та натрію збільшується ще більше. Таким чином, значна кількість натрію повертається в кров'яне русло і все менше натрію потрапляє до дистального відділу петлі Генле. Такі зміни активують механізм тубулогломерулярного зворотного зв'язку, що призводить до розширення аферентної артеріоли, підвищення осмотичного тиску та збільшення ШКФ. Гіперфільтрація є механізмом компенсації постійної канальцевої реабсорбції натрію, але в довгостроковій перспективі вона є згубною для клубочків нирок. При застосуванні препаратів іНЗКТГ-2 екскреція натрію в сечу збільшується, що призводить до нормалізації тонусу аферентної артеріоли [68]. Нормалізація тонусу аферентної артеріоли призводить до зниження фільтраційного тиску в клубочках і до зменшення навантаження на них.

Додатковими потенційними позитивними механізмами іНЗКТГ-2 можуть бути [69]:

- посилення оксигенації канальцевих клітин;
- зменшення токсичного впливу на ниркові канальці внаслідок зменшення альбумінурії;
- збереження внутрішньосудинного об'єму та зменшення об'ємного перевантаження за рахунок помірного діуретичного ефекту;
- покращення метаболічних параметрів (маса тіла та HbA1c).

В одному дослідженні було виявлено постгломерулярну вазодилатацію при застосуванні іНЗКТГ-2 дапагліфлозину на відміну від прегломерулярної вазоконстрикції у пацієнтів із ЦД2, які отримували метформін [70].

Позитивні результати досліджень іНЗКТГ-2 на вторинну композитну ниркову точку обґрунтували доцільність проведення цілеспрямованих досліджень впливу даної групи препаратів безпосередньо на перебіг ДХХН з оцінкою впливу на основні показники функції нирок на різних стадіях патологічного процесу.

Першим дослідженням, яке було направлене на вивчення впливу іНЗКТГ-2 безпосередньо на перебіг ДХХН, було дослідження канагліфлозину — CREDENCE [71]. Це було велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження понад 4000 пацієнтів із ЦД2 та ДХХН II–III стадії (ШКФ від 30 до 90 мл/хв/1,73 м² та UACR в межах 300–5000 мг/г). Композитна ниркова кінцева точка, яка вивчалася у цьому дослідженні, включала розвиток термінальної ниркової недостатності, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або смерть від ниркової специфічної причини. Окремо аналізувався вплив на кожен з компонентів композитної кінцевої точки. Дослідження було завершено достроково через 2,6 року від початку в зв'язку з досягненням доказовості заздалегідь визначених критеріїв ефективності терапії. Застосування канагліфлозину призводило до високовірогідного зменшення сукупної ниркової специфічної кінцевої точки. Найбільш цікавим та значимим було те, що ці результати були дійсни-

ми також для пацієнтів з найбільш низькою функцією нирок у дослідженні. Загальновідомим є факт, що цукрознижувальний ефект препаратів іНЗКТГ-2 різко зменшується при зниженні ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² [72], у зв'язку з чим ці препарати не є рекомендованими як цукрознижувальна терапія при ШКФ < 45 – 60 мл/хв/1,73 м². Дослідження CREDENCE продемонструвало, що у підгрупі пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² і до 30 мл/хв/1,73 м² на час рандомізації безпека застосування канагліфлозину та ефективність нефропротекції відповідають пацієнтам з більш високою ШКФ. Отже, нефропротективні властивості іНЗКТГ-2 реалізуються при будь-якому рівні ШКФ у всій досліджуваній популяції (ШКФ від 30 до 90 мл/хв/1,73 м²) незалежно від цукрознижувальної ефективності терапії [73]. Нефропротекторні ефекти зберігаються на рівнях ШКФ, де зниження глюкози більше не відбувається. Дослідження CREDENCE стало першим дослідженням, яке задокументувало нефропротективні ефекти іНЗКТГ-2 у групі пацієнтів із ШКФ від 30 до 45 мл/хв/1,73 м² і навіть нижче та обґрунтувало доцільність застосування іНЗКТГ-2 при рівні ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² з метою нефропротекції.

Дослідження DAPA-CKD вивчало, чи може іНЗКТГ-2 дапагліфлозин мати сприятливий вплив на нирки також у пацієнтів із ЦД і ДХХН. Особливістю даного дослідження було те, що у нього включалися не лише пацієнти з ЦД, але й пацієнти без нього. У дослідженні брали участь 4304 пацієнти з ДХХН, з яких лише 68 % хворіли на ЦД2. До дослідження включали пацієнтів зі ШКФ > 25 мл/хв/1,73 м², що є найнижчою межею ШКФ, при якій проводилося вивчення впливу іНЗКТГ-2 на функцію нирок. Первинною кінцевою точкою у даному дослідженні була композитна точка, яка включала зниження ШКФ щонайменше на 50 %, термінальну стадію захворювання нирок або смерть від ниркових чи серцево-судинних причин. Додатково проводився аналіз впливу терапії на кожен з компонентів композитної ниркової точки. Дослідження було завершено достроково через доведений різко позитивний вплив терапії на ниркові кінцеві точки [74]. Дане дослідження стало першим великим дослідженням, яке продемонструвало нефропротекторний ефект іНЗКТГ-2 у пацієнтів без ЦД аналогічно до хворих на діабет.

Поточне дослідження EMPA-KIDNEY також стосується ниркових наслідків застосування іНЗКТГ-2 емпагліфлозину в осіб з ХХН. У це дослідження включені не лише пацієнти з ЦД2, але й з ЦД1 та пацієнти без діабету (NCT03594110). Дослідження планує набір загалом 5000 пацієнтів із порушенням функції нирок (ШКФ ≥ 20 до < 45 мл/хв/1,73 м² або ШКФ ≥ 45 до < 90 мл/хв/1,73 м² та UACR ≥ 200 мг/г). Таким чином, порогове значення ШКФ, при якому вивчаються ефекти іНЗКТГ-2, знижено до 20 мл/хв/1,73 м². Очікується, що результати будуть оприлюднені до літа 2022 року.

Усі дослідження впливу іНЗКТГ-2 на перебіг ДХХН проводяться у пацієнтів, які отримують інгібітори РАС переважно у максимальних (максимальних переносимих) дозах, оскільки це є безумовною

базовою терапією. Цілком ймовірно, що в майбутньому обов'язкова базова терапія ДХХН, яка ґрунтується на застосуванні іАПФ/сартанів, буде доповнена іНЗКТГ-2. Тим не менше результати клінічних досліджень уже знайшли своє відображення в клінічних рекомендаціях. У Керівних принципах KDIGO 2020 року щодо лікування ЦД2 та ДХХН комбінація метформіну з іНЗКТГ-2 рекомендується як перша лінія для всіх хворих ЦД2 з ДХХН, якщо ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² незалежно від рівня глікемічного контролю (навіть у пацієнтів з HbA1c у межах цільового діапазону). Якщо пацієнт не досягає індивідуальної глікемічної мети, рекомендується додавання арГПП-1 [19]. Поєднане застосування іНЗКТГ-2 і арГПП-1 має справляти оптимальний вплив на функцію нирок як щодо альбумінурії (переважний ефект арГПП-1), так і щодо гальмування зниження ШКФ (переважний ефект іНЗКТГ-2). Такої ж позиції дотримуються Американська діабетологічна асоціація та Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету. Комбінація іНЗКТГ-2 і арГПП-1 є ефективною у зниженні глікемії у пацієнтів із ЦД2, але невідомо, чи має ця комбінація препаратів посилений або ослаблений кардіоренальний захисний ефект у пацієнтів із помірно розвиненою ДХХН. Порогове значення ШКФ для арГПП-1 становить 15 мл/хв/1,73 м², але це пов'язано головним чином з відсутністю клінічних досліджень у пацієнтів з ДХХН п'ятої стадії, які перебувають на діалізі або після трансплантації нирки. Таким чином, питання безпеки цього класу ліків у цій специфічній популяції також ще не вирішено. Потрібні додаткові дослідження у пацієнтів з ЦД2 та термінальною ДХХН.

Висновки

Тривалий час підходи до лікування ДХХН не відрізнялися для пацієнтів з ЦД1 та ЦД2. Завершені протягом останніх років дослідження продемонстрували, що нові цукрознижувальні препарати здатні не лише знижувати рівень глікемії, але й сприятливо впливати на функцію нирок. Такі властивості притаманні арГПП-1 та, особливо, іНЗКТГ-2. Перевагами їх є також відсутність підвищеного ризику гіпоглікемій та зниження маси тіла. Механізми нефропротективного впливу не повністю вивчені, але зрозуміло, що вони знаходяться поза межами лише поліпшення глікемічного контролю. Не вивченим залишається можливість нефропротективного впливу даних препаратів при ШКФ у діапазоні 30 – 15 мл/хв/1,73 м² та нижче. Не з'ясованим залишається також питання впливу поєданого застосування арГПП-1 та іНЗКТГ-2: чи буде дана комбінація переважати монотерапію, якщо так, то наскільки.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2021 Apr 29;10(5):R151-R159. doi:10.1530/EC-21-0097.

2. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013 Feb 22;14:46. doi:10.1186/1471-2369-14-46.
3. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes.* 2014 Jul 2;7:415. doi:10.1186/1756-0500-7-415.
4. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):884-895. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 Jan;63(1):225-232. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
6. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302-308. doi:10.1681/ASN.2012070718.
7. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021 Jan;45(1):11-26. doi:10.4093/dmj.2020.0217.
8. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116.
9. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):2052-2090. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
10. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. *Diabetes Ther.* 2020 Sep;11(9):1983-1999. doi:10.1007/s13300-020-00888-w.
11. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct;8(10):1718-1724. doi:10.2215/CJN.02510213.
12. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 May;6(5):361-369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
13. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes.* 1997 Sep;46(Suppl 2):S104-111. doi:10.2337/diab.46.2.s104.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994 Aug;125(2):177-188. doi:10.1016/s0022-3476(94)70190-3.
15. De Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2366-2376. doi:10.1056/NEJMoa1111732.
16. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Nov;48(5):643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
17. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S111-S134. doi:10.2337/dc20-S010.
18. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014;34(2):243-262. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019.
20. DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes.* 1988 Apr;37(4):476-481.
21. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S66-S76. doi:10.2337/dc20-S006.
22. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol.* 1981 Jul;241(1):F85-93. doi:10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85.
23. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000 Nov;49(11):1939-1945. doi:10.2337/diabetes.49.11.1939.
24. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):813-820. doi:10.1038/414813a.
25. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976 Jul;36(4):383-388. doi:10.1080/00365517609055274.
26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456-1462. doi:10.1056/NEJM19931113292004.
28. Brenner BM, Cooper ME, 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 Sep 20;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303.
30. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004 Nov 4;351(19):1952-1961. doi:10.1056/NEJMoa042274.
31. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):244-252. doi:10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.
32. Ginsberg JS, Zhan M, Diamantidis CJ, Woods C, Chen J, Fink JC. Patient-reported and actionable safety events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jul;25(7):1564-1573. doi:10.1681/

ASN.2013090921.

33. Farrington K, Covic A, Nistor I, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):9-16. doi:10.1093/ndt/gfw411.

34. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Ortiz A, Navarro-González JF. ERBP guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3B or higher. Metformin for all? *Nefrologia*. 2017 Nov-Dec;37(6):567-571. doi:10.1016/j.nefro.2017.06.001.

35. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):69-76. doi:10.2337/dc16-0621.

36. Perkovic V, Toto R, Cooper ME, et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2020 Aug;43(8):1803-1812. doi:10.2337/dc20-0279.

37. 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 Nov;6(11):859-869. doi:10.1016/S2213-8587(18)30268-7.

38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827.

39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141.

40. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917.

41. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

42. Tuttle KR, Lakshmanan MC, 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 Aug;6(8):605-617. doi:10.1016/S2213-8587(18)30104-9.

43. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225.

44. Bethel MA, Mentz RJ, 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 Feb;43(2):446-452. doi:10.2337/dc19-1065.

45. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi:10.1056/NEJMoa1616011.

46. Hernandez AF, Green JB, 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 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

47. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. EGFR loss with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue treatment: Data from SUSTAIN

6 and LEADER. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(Suppl 1):gfz106.FP482. doi:10.1093/ndt/gfz106.FP482.

48. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118.

49. Novo Nordisk A/S. A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03819153*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>. Accessed: December 7, 2021.

50. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017 Apr;43(Suppl 1):2S20-2S27. doi:10.1016/S1262-3636(17)30069-1.

51. Farah LX, Valentini V, Pessoa TD, Malnic G, McDonough AA, Girardi AC. The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jan 15;310(2):F123-127. doi:10.1152/ajprenal.00394.2015.

52. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):3055-3061. doi:10.1210/jc.2003-031403.

53. Sloan LA. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects. *J Diabetes*. 2019 Dec;11(12):938-948. doi:10.1111/1753-0407.12969.

54. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Feb;18(2):178-185. doi:10.1111/dom.12601.

55. Tsimihodimos V, Elisaf M. Effects of incretin-based therapies on renal function. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jan 5;818:103-109. doi:10.1016/j.ejphar.2017.10.049.

56. Thomson SC, Kashkouli A, Singh P. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Jan 15;304(2):F137-144. doi:10.1152/ajprenal.00064.2012.

57. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1412-1421. doi:10.1007/s00125-016-3938-z.

58. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):947. doi:10.3390/jcm9040947.

59. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017 Apr;43(Suppl 1):2S20-2S27. doi:10.1016/S1262-3636(17)30069-1.

60. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917.

61. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

62. Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1801-1802. doi:10.1056/NEJMoa1611290.

63. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2099. doi:10.1056/NEJMc1712572.
64. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
65. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
66. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
67. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
68. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
69. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-597. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
70. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
71. Van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):202-212. doi:10.1016/j.kint.2019.09.013.
72. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
73. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Post-transplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):1067-1074. doi:10.2337/dc19-0093.
74. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 7;15(12):1705-1714. doi:10.2215/CJN.10140620.
75. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.

Отримано/Received 28.10.2021

Рецензовано/Revised 18.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2021 ■

Information about author

Vitaliy Katerenchuk, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology with Pediatric Infectious Diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-5039-1770

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

V.I. Katerenchuk

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The effect of modern hypoglycemic therapy on the course of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. The article presents the literature review of the possibilities of modern antidiabetic therapy in the prevention of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. The mechanisms of development and features of kidney disease in type 2 diabetes mellitus are described. The results of most recent clinical trials for studying the possibility of nephroprotection with new groups of hypoglycemic agents are reviewed: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. The advantages of usage and the nephroprotective effects of agonists of glucagon-like peptide-1 receptors and sodium-glucose loop cotransporter-2 inhibitors are determined. Particular attention is paid to the nephroprotective effect of sodium-glucose loop co-transporter inhibitors as the only class of drugs that have demonstrated a reduction in the rate of decrease in glomerular filtration rate in patients with diabetes. The expediency of further study of the efficacy of the combined use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and agonists of glucagon-like pep-

tide-1 receptors in diabetic chronic kidney disease is indicated. For a long time, approaches to the treatment of diabetic kidney disease did not differ for patients with type 1 and type 2 diabetes. The studies of recent years have shown that new hypoglycemic drugs can not only lower blood glucose levels but also have a beneficial effect on renal function. The mechanisms of nephroprotective effects have not been fully studied, but it is clear that they are beyond the scope of improved glycemic control. The possibility of the nephroprotective effect of these drugs on a glomerular filtration rate in the range of 30–15 ml/min/1.73 m² and below remains unexplored. The effect of the combined use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors is also unclear: will this combination predominate over monotherapy, and, if so, to what extent?

Keywords: review; type 2 diabetes mellitus; diabetic chronic kidney disease; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; glucagon-like peptide receptor agonists