

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЗАМЕДЛЕНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

**МУРКАМИЛОВ ИЛХОМ ТОРОБЕКОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8513-9279; SPIN-код: 4650-1168; Author ID: 752416; канд. мед. наук, врач-нефролог, исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

**САБИРОВ ИБРАГИМ САМИЖОНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-8387-5800; SPIN-код: 2222-5544; Author ID: 847740; докт. мед. наук, профессор, врач-терапевт, зав. кафедрой терапии № 2 медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», Кыргызстан, 720022, Бишкек, ул. Киевская, 44, e-mail: sabirov\_is@mail.ru

**ФОМИН ВИКТОР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2682-4417; SPIN-код: 8465-2747; Author ID: 230786; докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, e-mail: fomin\_vic@mail.ru

**МУРКАМИЛОВА ЖАМИЛА АБДИЛАЛИМОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7653-0433; SPIN-код: 3574-1870; Author ID: 1037080; врач-терапевт, заочный аспирант кафедры терапии № 2 медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», Кыргызстан, 720022, Бишкек, ул. Киевская, 44, e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru

**ЮСУПОВ ФУРКАТ АБДУЛАХАТОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0632-6653; SPIN-код: 7415-1629; Author ID: 1047873; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, Кыргызстан, 714000, Ош, ул. Ленина, 331, e-mail: furcat\_y@mail.ru

**РАЙИМЖАНОВ ЗАФАРБЕК РАХИМОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5746-6731; SPIN-код: 6061-6463; Author ID: 956672; заочный аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, e-mail: rzrmam@mail.ru

**Реферат. Цель** – осветить вопросы нефропротекции при сахарном диабете II типа и уточнить механизмы взаимоотношающего влияния на прогрессирование нарушений углеводного обмена и хроническую болезнь почек.

**Материал и методы.** Проведен обзор и анализ современных публикаций, посвященных особенностям развития хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом II типа и возможностям нефропротекции при терапии нарушений углеводного обмена. **Результаты и их обсуждение.** Основной причиной хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом II типа является хроническая гипергликемия, нарушение липидного обмена, развитие эндотелиальной дисфункции. Сахарный диабет II типа – хроническое системное заболевание, повышающее риск развития артериальной гипертензии, дисфункции почек и осложнений. Это проявляется более высокой частотой развития терминальной стадии хронической болезни почек, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Многими исследованиями доказано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины и блокаторы медленных кальциевых каналов способствуют торможению поражения почек при сахарном диабете II типа. В настоящее время в арсенале клиницистов появились новые препараты, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и высокоселективных ингибиторов дипептидилпептидазой 4-го типа, которые начали широко использоваться для лечения сахарного диабета II типа. Наряду со снижением уровня глюкозы они обладают кардио-, нефро- и церебропротективными свойствами. Кроме того, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа обладают плейотропными эффектами на ранней стадии хронической болезни почек. **Выводы.** Своевременная диагностика и терапия хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом II типа являются важной задачей, а использование ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, а также вилдаглиптина отчетливо задерживают прогрессирование поражения почек и снижают сердечно-сосудистые риски.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, сахарный диабет II типа, замедление прогрессирования почечной недостаточности, SGLT-2, вилдаглиптин.

**Для ссылки:** Современные методы замедления прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 4. – С. 76–85. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(4).76-85.

## MODERN METHODS OF SLOWING DOWN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE II DIABETES MELLITUS

**MURKAMILOV ILKHOM T.**, ORCID ID: 0000-0001-8513-9279; SPIN code: 4650-1168; Author ID: 752416; C. Med. Sci., nephrologist, associate professor of the Department of internal medicine of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Kyrgyzstan, 720020, Bishkek, Akhunbaev str., 92, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

**SABIROV IBRAGIM S.**, ORCID ID: 0000-0002-8387-5800; SPIN code: 2222-5544; Author ID: 847740; D. Med. Sci., professor, internist, the Head of the Department of internal medicine № 2 of medical faculty of Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, 720022, Bishkek, Kievskaya str., 44, e-mail: sabirov\_is@mail.ru

**FOMIN VIKTOR V.**, ORCID ID: 0000-0002-2682-4417; SPIN code: 8465-2747; Author ID: 230786; D. Med. Sci., professor, corresponding member of RAS, the Head of the Department of internal medicine № 1 of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, e-mail: fomin\_vic@mail.ru

**MURKAMILOVA ZHAMILA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7653-0433; SPIN code: 3574-1870; Author ID: 1037080; internist, correspondent post-graduate student of the Department of internal medicine № 2 of medical faculty of Kyrgyz-Russian Slavic University, Kyrgyzstan, 720022, Bishkek, Kievskaya str., 44, e-mail: murkamilovazh.t@mail.ru

**YUSUPOV FURKAT A.**, ORCID ID: 0000-0003-0632-6653; SPIN code: 7415-1629; Author ID: 1047873; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of neurology, neurosurgery and psychiatry of faculty of medicine of Osh State University, Kyrgyzstan, 714000, Osh, Lenin str., 331, e-mail: furcat\_y@mail.ru

**RAYIMZHANOV ZAFARBEK R.**, ORCID ID: 0000-0001-5746-6731; SPIN code: 6061-6463; Author ID: 956672; correspondent postgraduate student of the Department of public health and healthcare of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Kyrgyzstan, 720020, Bishkek, Akhunbaev str., 92, e-mail: rzrmm@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim is to highlight the issues of kidney protection in type II diabetes mellitus and to clarify the mechanisms of mutually beneficial effect and progression of carbohydrate metabolism disorders and chronic kidney disease. **Material and methods.** The review and analysis of modern publications devoted to the specific features of chronic kidney disease development in patients with type II diabetes mellitus and the possibilities of kidney protection during the treatment of carbohydrate metabolism disorders have been conducted. **Results and discussion.** The main cause of chronic kidney disease in patients with type II diabetes mellitus is chronic hyperglycemia, lipid metabolism disorder, and endothelial dysfunction. Type II diabetes mellitus is a chronic systemic disease that increases the risk of arterial hypertension, kidney dysfunction and its complications. It is manifested by higher incidence of terminal stage of chronic kidney disease, cardiovascular and cerebrovascular diseases. Many studies have shown that blockers of rennin-angiotensin-aldosterone system, statins and slow calcium channel blockers contribute to inhibition of kidney damage in type II diabetes mellitus. New drugs such as type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (and SGLT2) and type 4 highly selective dipeptidylpeptidase inhibitors have now appeared in the clinician's arsenal and are widely used to treat type II diabetes. Along with glucose reduction, they have cardio-, nephro- and cerebroprotective properties. In addition, SGLT2 have pleiotropic effects at an early stage of chronic kidney disease. **Conclusion.** Timely diagnosis and therapy of chronic kidney disease in patients with type II diabetes mellitus is an important challenge, and the use of both SGLT2 and vildagliptin clearly delays the progression of kidney disease and reduces cardiovascular risks.

**Key words:** chronic kidney disease, type II diabetes mellitus, slowing the progression of renal failure, SGLT-2, vildagliptin.

**For reference:** Murkamilov IT, Sabirov IS, Fomin VV, Murkamilova ZhA, Yusupov FA, Rayimzhanov ZR. Modern methods of slowing down the progression of chronic kidney disease in type II diabetes mellitus. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (4): 76-85. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(4).76-85.

**Введение.** В настоящее время повсеместно отмечается увеличение распространенности сахарного диабета (СД) II типа. Наибольшее число людей с СД II типа выявлено в Индии, Китае и США. По данным М.В. Шестаковой и соавт. (2019), в Российской Федерации общая численность пациентов с СД на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения Российской Федерации), в том числе с СД I типа – 256,2 тыс., с СД II типа – 4,24 млн, с другим типом СД – 89,9 тыс. С 2000 г. численность пациентов с СД в Российской Федерации выросла в 2,2 раза [1]. По отчетам Республиканского медико-информационного центра, в Кыргызстане в 2018 г. заболеваемость СД среди взрослых и подростков составила 1378,8 на 100 тыс. населения [2]. Кроме того, численность пациентов с впервые выявленным СД составила 152,1 на 100 тыс. населения. По данным IDF (International Diabetes Federation), уровень распространенности СД в Кыргызстане среди лиц в возрасте 20–79 лет возрастет до 5,8% в 2025 г. В сообщении P. Saeedi et al. (2019) подчеркивается, что во всем мире почти полмиллиарда людей живут с СД, и это число увеличится на 25% к 2030 г. и на 51% – к 2045 г. [3]. Печальным фактом является то, что каждый второй (50,1%) человек, живущий с СД, не знает о его наличии [3]. В настоящее время распространенность нарушения толерантности к глюкозе в мире оценивается в 7,5% (374 млн), а к 2030 г. этот показатель будет составлять примерно 8,0% (454 млн) [3]. По данным P. Saeedi et al. (2019), распространенность нарушений углеводного обмена выше в городских (10,8%), чем в сельских (7,2%) районах, а также в странах с высоким уровнем дохода (10,4%), чем в странах с низким уровнем дохода (4,0%) [3]. Распространенность СД в мире в 2019 г. составила 9,3% случаев (463 млн человек), к 2030 г. прогнозируется увели-

чение до 10,2% (578 млн), а к 2045 г. – до 10,9% (700 млн) [3].

СД является одним из наиболее распространенных факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Следует отметить, что риск развития микрососудистых осложнений начинает повышаться уже на стадии преддиабета [4]. Так, примерно у 7% пациентов с СД II типа уже отмечается повышение экскреции альбумина с мочой на момент установления диагноза «сахарный диабет» [5]. В исследовании European Diabetes Prospective Complications Study наличие микроальбуминурии у больных СД I типа составляла примерно 12% в течение 7 лет [4, 5, 6]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) частота развития альбуминурии у больных СД II типа составляла 2% в год, а показатель распространенности через 10 лет после установления диагноза – 25% [5, 6]. Ранее было показано, что в Западной Европе и США примерно у 40% всех пациентов, требующих регулярной гемодиализной терапии, причиной терминальной почечной недостаточности является СД [7]. Накопленные сведения в международных рекомендациях по диабетической нефропатии (ДН) указывают на тот факт, что совместное ведение пациента с ДН эндокринологом и нефрологом, начиная с ранних стадий заболевания, является наиболее эффективным в отношении максимального замедления темпов прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и отдаления сроков развития терминальной почечной недостаточности [8, 9].

**Материал и методы.** Проведен анализ 45 научных публикаций по базам РИНЦ, Scopus, PubMed и Google Scholar, посвященных терапевтическим аспектам при сочетании СД и ХБП.

**Результаты и их обсуждение.** Современные подходы, направленные на замедление темпов про-

грессирования ХБП при СД, основаны на представлениях о различных патогенетических механизмах заболевания. Недостаточный контроль показателей гликемии, накопление продуктов повышенного гликозирирования, нарушение обмена липидов, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия (АГ), изменение величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводят к активации тканевой и внутриклеточной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в почках.

**Роль фармакологической блокады РААС при ХБП и СД.** Ряд исследований, опубликованных в последние десятилетия, показали, что наличие СД в течение 5 лет существенно увеличивает риск развития резистентной формы АГ на 69% [10]. Повышение глюкозы крови на каждый 1 ммоль/л повышало риск АГ на 5% [10]. АГ в 3 раза чаще регистрируется среди лиц с СД II типа, а при наличии ХБП практически у каждого второго пациента отмечается повышение артериального давления (АД) [11]. Локальный почечный ангиотензин (АТ) II, связываясь с рецепторами 1-го типа, вызывает не только внутрипочечную гипертензию, но и гипертрофию и гиперплазию структур почки, увеличение выработки коллагена мезангиальными клетками, а также повышение проницаемости почечного фильтра для белков [12]. Блокирование системной и локальной почечной РААС ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на уровне синтеза ангиотензина II или сартанами на уровне связывания АТ II с рецепторами прерывает патологический кардиоренальный каскад, замедляя и предотвращая прогрессирование нефропатии [12]. Нефропротективный потенциал иАПФ подтвержден во многих рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Еще в 2012 г. IDF подчеркивал предпочтение комбинациям иАПФ, с антагонистом кальция (АК) и иАПФ+диуретик [13]. По мнению IDF блокаторы РААС (иАПФ и сартаны) (I, A) – единственно рекомендованные препараты в качестве меры гемодинамической нефропротекции у больных СД II типа [13, 14]. Как показывают европейские [15] и американские [16] рекомендации, одновременное назначение иАПФ и сартанов не рекомендуется (III, B). В международных положениях с целью нефропротекции в качестве базовой терапии СД рекомендуется применение или иАПФ, или сартанов [14].

В обзорном исследовании Н.Г. Потешкиной (2014) показано, что при инициации антигипертензивной терапии риск начального проявления нефропатии лучше всего предупреждает назначение иАПФ, которые снижают относительный риск (ОР) на 42% (ОР = 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,32–0,90) [14]. Далее следуют сартаны, снижающие ОР поражения почек на 24% (ОР = 0,76; 95% ДИ = 0,47–1,32). Нужно отметить, что терапевтический эффект иАПФ практически не зависит от возраста, несмотря на то, что у пожилых лиц уровень ренина снижается [17]. Преимущества иАПФ перед другими классами антигипертензивных средств у пациентов с СД II типа и ХБП связывают с их уникальной способностью влиять на тонус эфферентных артериол почечных клубочков. Хорошо

доказаны на сегодняшний день органопротективные эффекты иАПФ и сартанов [18]. Таковыми являются антигипертензивное, антипротеинурическое, противовоспалительное, а также противоволокнистические эффекты блокаторов РААС. У пациентов с СД и АГ иАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие ДН либо замедляя ее прогрессирование. При отсутствии АГ иАПФ в малых дозах снижают альбуминурию, почечное сосудистое сопротивление с одновременным увеличением кровотока в паренхиме, тем самым стабилизируется СКФ. Однако на продвинутых стадиях СД II типа и ХБП приоритет отдается сартанам [19]. В процессе терапии блокаторами РААС целесообразно мониторирование калия крови, величины СКФ. При стойком повышении концентрации креатинина сыворотки более чем на 30% от исходного уровня препараты, блокирующие РААС, должны быть отменены и проведено обследование для исключения ишемической болезни почек, которая часто выявляется при СД II типа, а также у лиц пожилого возраста [12].

**Нефропротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) при ХБП и СД.** Ингибиторы SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter 2) – это гипогликемические лекарственные средства, действие которых связано с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках за счет обратимой блокады специфических транспортных систем. К ингибиторам SGLT-2 относятся дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин. В норме у взрослого человека через почку фильтруется каждый день 120 г глюкозы, весь объем которой обратно реабсорбируется и возвращается в кровоток [20]. Этот процесс достигается за счет активности связанных с натрием транспортных белков SGLT-1 и SGLT-2, которые локализованы в проксимальных канальцах почек. SGLT-1 и SGLT-2 связаны с мембраной клеток и способны транспортировать глюкозу против концентрационного градиента [21]. Примерно 90% отфильтрованной глюкозы поглощается SGLT-2 в проксимальной части канальцев почек. Несмотря на то что SGLT-2 имеет низкое сродство к глюкозе, он имеет высокую транспортную емкость за счет значительной плотности, что способствует возможности транспортировать глюкозу в клетки канальца достаточно быстро [20]. Как сообщают исследователи, оставшаяся в моче глюкоза реабсорбируется при помощи SGLT-1, расположенного в дистальных канальцах почек [20]. В отличие от SGLT-2, SGLT-1 имеет высокое сродство к глюкозе, но низкую транспортную поверхность. Ингибиторы SGLT-2 рекомендованы в качестве дополнения к метформину [20]. Растущий интерес исследователей к ингибиторам SGLT-2 при СД II типа может быть объяснен позитивным влиянием на массу тела пациента, уровень гликемии и величину систолического АД.

В публикации P. Delanaye и A.J. Scheen (2019) представлены данные по изучению дополнительной ценности новых гипогликемических агентов, снижающих уровень глюкозы по сравнению или в сочетании с блокаторами РААС с оценкой почечных исходов у пациентов с СД II типа [22]. Показано, что блокаторы

РААС, помимо эффектов снижения АД, оказывают нефропротективное действие, в то время как SGLT-2 и, возможно, GLP-1RA (Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist) вызывают нефропротекцию независимо от их активности, снижающей уровень глюкозы [22]. Нужно выделить тот факт, что ингибиторы SGLT-2 вызывают первоначально снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (в среднем на 5 мл/мин), однако со временем первоначальное снижение функции почек обычно стабилизируется в течение 1–3 мес [23]. Эффект торможения СКФ под влиянием ингибиторов SGLT-2 может увеличить риск развития острого повреждения почек. Объясняются это тем, что проксимальный тубулярный натрийурез активирует канальцево-клубочковую обратную связь посредством увеличения доставки натрия в область эпителиальных клеток дистального извитого канальца нефрона почек, что приводит к вазоконстрикции афферентных артериол и снижению внутригломерулярного давления [24], хотя ингибиторы SGLT-2 снижают альбуминурию примерно на 30–40% [6]. Снижение СКФ и альбуминурии является серьезным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний при СД II типа [19, 12]. С другой стороны, у пациентов с диабетом увеличение гликемии сопровождается повышением экскреции альбумина с мочой [25]. Справедливости ради следует отметить, что большинство исследований, подтвердивших нефро- и кардиопротективное действия ингибиторов SGLT-2, выполнены на пациентах с СД или экспериментальных моделях данного заболевания. Так, А.Н. Куликов и соавт. (2017) проводили исследование на взрослых крысах-самцах ( $n=21$ ) линии Wistar массой 190–210 г, разделенных с помощью рандомизации на две группы [26]. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) моделировали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии.

Первую группу (группа интервенции) составили 11 крыс, у которых авторы моделировали ХСН, и через один месяц после операции начинали лечение эмпаглифлозином внутрь в дозе 1 мг/кг [26]. Вторую группу (группа сравнения) составили 10 крыс с ХСН, не получавших лечения. Через один месяц после операции оценивали эффективность модели эхокардиографическим методом, критериями успешности модели ХСН считали наличие участков истончения миокарда, нарушений локальной и/или глобальной сократимости левого желудочка [26]. Животные получали стандартный пищевой рацион (0,34% хлорид натрия). Доступ к воде был свободным. Назначение эмпаглифлозина существенно не сказывалось на уровнях АД или частоты сердечных сокращений [26]. Авторский коллектив сделал вывод, что полученные данные позволяют полагать, что описанные в ряде исследований нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT-2, скорее всего, являются непрямыми и преимущественно определяются способностью данных препаратов устранять гипергликемию и гломерулярную гиперфильтрацию при СД [26]. Как утверждают исследователи, нельзя исключить, что ингибиторы SGLT-2 могут оказывать определенное негативное непосредственное воздействие на состояние почек. Возможность таких эффектов,

по-видимому, должна учитываться в клинической практике. Тем не менее «почечные» последствия применения ингибиторов SGLT-2 и механизмы таких эффектов требуют дальнейшего изучения [26].

В настоящее время активно обсуждается применение ингибиторов SGLT-2 у пациентов с СД II типа, ДН и ретинопатией, а также с сопутствующей коронарной болезнью сердца [27]. Подчеркивается индивидуальный подход в терапии с ингибиторов SGLT-2 среди пациентов с СД с высоким риском терминальной почечной недостаточности [27].

В метаанализе, проведенном Т.А. Zelniker et al. (2019), оценены сердечно-сосудистые исходы ингибиторов SGLT-2 у пациентов с СД II типа [28]. Установлено, что ингибиторы SGLT-2 уменьшали основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события на 11% (ОР = 0,89; 95% ДИ = 0,83–0,96;  $p=0,0014$ ), причем польза наблюдалась только у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза (ОР = 0,86; ДИ = 0,80–0,93), в отличие от группы без атеросклерозассоциированной кардиоваскулярной патологии (ОР = 1,00; ДИ = 0,87–1,16;  $p=0,0501$ ) [28].

Вместе с тем ингибиторы SGLT-2 снижали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 23% (ОР = 0,77; ДИ = 0,71–0,84;  $p<0,0001$ ) с одинаковым преимуществом у пациентов с наличием или отсутствием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности [28]. Что касается почечных исходов, то в этом исследовании ингибиторы SGLT-2 снижали риск прогрессирования почечной недостаточности на 45% (ОР = 0,55; ДИ = 0,48–0,64;  $p<0,0001$ ) с одинаковым преимуществом у пациентов с наличием или отсутствием атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания [28]. То есть ингибиторы SGLT-2 имеют значительные преимущества в снижении числа случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности и прогрессирования ХБП, независимо от наличия атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания или сердечной недостаточности [28]. Есть сведения, что длительная терапия ингибиторами SGLT-2 сопровождается устойчивым снижением гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 0,5–0,6% [29].

Позднее, в исследовании М.С. Kelly et al. (2019), у пациентов с ХБП и СД II типа была изучена эффективность снижения уровня глюкозы и изменения функции почек, связанные с использованием ингибиторов SGLT-2 [30]. Показано, что у пациентов с СД II типа и ХБП ингибиторы SGLT-2 являются умеренно эффективными в снижении уровня HbA1c и уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо [30]. Кроме того, незначительное снижение СКФ наблюдается вскоре после начала терапии ингибиторами SGLT-2, но после прекращения возвращается к исходным уровням [30]. Авторы показали, что на фоне терапии ингибиторами SGLT-2 наблюдается значительное снижение экскреции альбуминурии и замедление риска прогрессирования ХБП [30]. Между тем у пациентов с СД II типа и ХБП ингибиторы SGLT-2 имеют небольшой эффект в отношении

снижения уровня глюкозы по сравнению с пациентами без ХБП [30]. Если принимать во внимание тот факт, что альбуминурия является фактором прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений, то полезный эффект от применения ингибиторов SGLT-2 особенно важен при альбуминурической стадии СД II типа.

Так, в работе A. Nakamura et al. (2020) проведена сравнительная оценка влияния ингибиторов SGLT-2 на функцию почек при СД II типа и ХБП, классифицированной по степени альбуминурии [31]. На основании отношения альбумин/креатинин (А/К) в моче или отношения белок/креатинин (Б/К) в моче до начала терапии ингибиторами SGLT-2 все участники были разделены на три группы: лица с нормоальбуминурией (А1; А/К < 30 мг/г или Б/К < 0,15 г/г), микроальбуминурией (А2; А/К от 30 до < 300 мг/г или Б/К 0,15 до < 0,50 г/г) и макроальбуминурией (А3; А/К ≥ 300 мг/г или Б/К ≥ 0,50 г/г) [31]. Конечным результатом исследования было сравнение темпов изменения функции почек, оцененных по расчетной СКФ через 2 года после начала терапии ингибиторами SGLT-2 в трех группах [31]. В общей сложности 87 участников (40 женщин, 47 мужчин) были разделены на три группы: А1 (n=46), А2 (n=25) и А3 (n=16). В процессе наблюдения снижение расчетной СКФ уменьшалось после начала применения ингибитора SGLT-2, причем в группах А1 и А2 отмечались хорошие показатели СКФ [31]. Как подчеркивают исследователи, темп изменения расчетной СКФ через 2 года после начала приема ингибиторов SGLT-2 в группе А1 с нормоальбуминурией была значительно выше, чем в группе А3 с макроальбуминурией [31].

В метаанализе S. Cabrera et al. (2020) с участием результатов 142 исследований, включая 38721 пациента (ингибиторы SGLT-2; n=21264 и контроль n=17477), было показано снижение смертности среди пациентов, которые использовали ингибиторы SGLT-2 (ОР = 0,86; ДИ = 0,8–0,94) [32]. Почечные исходы также были ниже у пациентов, которые использовали ингибиторы SGLT-2 (ОР = 0,69; ДИ = 0,60–0,78) [32]. Следует отметить, что ингибиторы SGLT-2 снижают смертность и улучшают почечные исходы у пациентов с ДН, и эти преимущества сохраняются у пациентов с менее тяжелой стадией ХБП [32]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований A.H. Malik et al. (2020) был направлен на оценку сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT-2 у пациентов с СД II типа и ХБП 3-й стадии или выше [33]. В анализ включались данные 6527 участников из 7 рандомизированных контролируемых исследований. У пациентов с СД II типа и ХБП применение ингибитора SGLT-2 привело к значительному снижению относительного риска инфаркта миокарда (-22%), госпитализации по поводу сердечной недостаточности (-39%) и серьезных неблагоприятных сердечных событий (-20%) [33]. Была также отмечена тенденция к снижению церебрального инсульта, сердечно-сосудистой смертности и снижению частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности [33].

Таким образом, в настоящее время накапливается множество сведений, показывающих роль инги-

биторов SGLT-2 в улучшении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД II типа и ХБП 3-й стадии или выше, что является убедительным доводом для их применения в этой подгруппе больных [30, 32, 33].

**Нефро- и кардиопротективный потенциал высокоселективных ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4).** К ингибиторам ДПП-4 относятся вилдаглиптин, ситаглиптин и саксоглиптин, которые блокируют активность фермента ДПП-4, что приводит к возрастанию концентрации и увеличению продолжительности действия глюконоподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Принимаются эти лекарственные средства перорально и обеспечивают физиологический уровень инкретинов в крови, обладая значительно лучшей переносимостью по сравнению с аналогами глюконоподобного пептида-1 [34].

В публикации Ю.Ш. Халимова подчеркнуто, что одним из основных преимуществ вилдаглиптина является доказанная возможность применения этого препарата у пациентов с СД II типа различных групп: лица пожилого возраста с сопутствующей АГ, с умеренным нарушением функции почек, а также при высоком сердечно-сосудистом риске [35]. Определенный интерес к высокоселективным ингибиторам ДПП-4 продиктован тем, что им свойственны хорошая переносимость, высокая сахароснижающая активность и самое важное – низкий риск гипогликемий [36]. Очевидно, что эти данные позволяют рекомендовать их использование в качестве препаратов выбора при терапии СД II типа на всех этапах развития почечных и сердечно-сосудистых нарушений.

Представляют интерес данные метаанализа A. Schweizer et al. (2010), где была проведена оценка сердечно-сосудистой и цереброваскулярной безопасности использования вилдаглиптина [37]. Данные были собраны из 25 исследований III фазы вилдаглиптина, применяемого в качестве монотерапии или комбинированной терапии, продолжительностью от 12 нед до ≥ 2 лет [37]. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от дозы приема вилдаглиптина: 50 мг в день (n=1393) и 50 мг 2 раза в день (n=6116). В качестве конечной точки являлся острый коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака (с визуальными признаками инфаркта), церебральный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых событий [37]. Установлено, что ОР для комбинированной конечной точки был < 1 для обеих дозировок: вилдаглиптин 50 мг в сут (ОР = 0,88; 95% ДИ = 0,37–2,11) и вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день (ОР = 0,84; 95% ДИ = 0,62–1,14) [37]. Исследователи сделали вывод, что длительная терапия вилдаглиптином безопасна независимо от пола пациентов, предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых событий [37].

Группа исследователей (Tani S., Nagao K., Hirayama A., 2013) опубликовала результаты пилотного исследования, где у 47 пациентов с СД II типа с нецелевыми показателями гликемии на различ-

ных пероральных сахароснижающих препаратах и умеренными проявлениями дисфункции почек продемонстрировано, что добавление в терапию вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сут в течение двух месяцев приводило к значимому снижению альбумин-креатининового соотношения [38]. При этом СКФ, рассчитанная по креатинину по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), практически не изменялась [38]. В последующих исследованиях эти же авторы показали [39], что лечение СД II типа вилдаглиптином может предотвратить прогрессирование атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с диабетом путем снижения уровня ингибитора активации плазминогена первого типа (PAI-1) в сыворотке и улучшения метаболизма триглицеридов [39]. Авторы провели 8-недельное проспективное рандомизированное исследование, в котором пациенты с СД II типа с неадекватным контролем сахароснижающей терапии были распределены на 2 группы: группу вилдаглиптина (50 мг 2 раза в день,  $n=49$ ) и контрольную группу ( $n=49$ ) [39]. Было показано, что в группе вилдаглиптина обнаружилось достоверное снижение уровня PAI-1 в сыворотке на 16,3% ( $p<0,0001$ ) и значительное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови на 12,1% ( $p=0,002$ ), холестерина в виде остатков частиц – на 13,9% ( $p=0,003$ ) и аполипопротеина В – на 9,5% ( $p<0,0001$ ). В контрольной группе аналогичных изменений не наблюдалось [39].

В.К. Байрашева и соавт. (2017) оценивали динамику показателей функции почек у пациентов с СД II типа ( $n=47$ ), получающих инсулинотерапию на фоне добавления терапии вилдаглиптином в течение 6 мес [40]. Все пациенты с СД II типа были рандомизированы в зависимости от дополнительного назначения вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут к получаемой инсулинотерапии или продолжения монотерапии инсулином в течение 6 мес [40]. В ходе проспективного исследования была продемонстрирована способность вилдаглиптина, добавляемого в дозе 50 мг/сут в течение 6 мес, достоверно уменьшать экскрецию маркера клубочковой дисфункции коллагена IV типа с мочой и увеличивать СКФ, рассчитанную по уровню цистатина С [40]. Примечательно, что выявленный нефропротективный эффект добавления терапии вилдаглиптином не зависел от сахароснижающего действия препарата [40]. Кроме того, в данном исследовании было установлено достоверное снижение диастолического АД, индекса инсулинорезистентности HOMA (Homeostasis Model Assessment), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и частоты гипогликемических эпизодов при добавлении вилдаглиптина [40]. Традиционно вЧСРБ рассматривается как маркер системного воспаления, играющего значимую роль в патогенезе ХБП и ДН. Повышение вЧСРБ при отсутствии инфекционного процесса сопровождается прогрессированием эндотелиальной дисфункции, мультифокального атеросклероза, а также фактора независимо связанного с повышением ригидности сосудистой стенки [41, 42].

В ряде исследований была показана обратная значимая взаимосвязь между концентрацией СРБ и снижением СКФ [43]. В настоящее время предполагается, что терапия вилдаглиптином снижает уровень PAI-1, проявляя возможное антитромботическое действие [44]. Кроме того, воздействуя на эндотелий, воспаление и липидный обмен, вилдаглиптин может влиять на развитие атеросклероза на разных его стадиях [44]. Как сказано выше, в реальных клинических условиях вилдаглиптин хорошо переносится. Y. Ishida et al. (2020) провели постмаркетинговый надзор для оценки безопасности и эффективности вилдаглиптина у более чем 3000 японских пациентов с СД II типа в течение трех лет [45]. Основные оценки включали демографию, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, побочные лекарственные реакции и показатель HbA1c [45]. 2085 пациентов были в возрасте  $\geq 65$  лет [45]. Наличие почечной недостаточности отмечалось у 240 пациентов, печеночной недостаточности – у 114. Средняя продолжительность лечения вилдаглиптином составила 2,7 года [45]. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события составили 6,04 случая на 1000 человеко-лет, в основном из-за цереброваскулярных событий (4,27 случая на 1000 человеко-лет). Нежелательные явления и побочные реакции на лекарства составляли 26,0% и 5,3% соответственно [45]. И самое важное оказалось, что частота возникновения гипогликемии не превышала 0,6%, значительных изменений массы тела не наблюдалось, среднее изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем при окончательной оценке составило  $(-0,74 \pm 1,41)\%$  ( $p<0,0001$ ) [45].

**Выводы.** Таким образом, использование блокаторов РААС, современных гипогликемических средств, таких как ингибиторы SGLT-2, а также вилдаглиптин у пациентов с СД II типа задерживают прогрессирования ХБП и снижают сердечно-сосудистые риски. Нефропротективный потенциал блокаторов РААС, ингибиторов SGLT-2, а также вилдаглиптина заключается в стабилизации внутрипочечного кровотока, снижении экскреции альбумина с мочой и компенсации нарушений углеводного обмена. Органопротективные эффекты гипогликемических препаратов (ингибиторы SGLT-2, а также вилдаглиптин) в сочетании с возможностями блокаторов РААС следует использовать для замедления прогрессирования поражения почек при СД II типа и снижения сердечно-сосудистого риска еще в додиализном периоде ХБП.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова, М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 10. – С.4–13.
2. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР за 2018 год / Республиканский медико-информационный центр МЗ КР. – Бишкек, 2018. – 298 с.
3. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2019. – Vol. 157. – P.107843.
4. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P.405–412.
5. Michael, J. Микрососудистые и макрососудистые осложнения сахарного диабета / J.F. Michael // *Практическая ангиология*. – 2011. – № 9/10. – P.48–49.
6. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications / H.J. Heerspink, B.A. Perkins, D.H. Fitchett [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Т. 134, № 10. – P.752–772.
7. Mima, A. Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm / A. Mima // *J. Diabetes Complications*. – 2013. – Т. 27, № 5. – P.526–530.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.А. Кисина [и др.] // *Нефрология*. – 2015. – Т. 19, № 1. – С.67–77.
9. Сигитова, О.Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике / О.Н. Сигитова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2008. – Т. 1, № 1. – С.83–87.
10. ASCOT investigators Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk / A.K. Gupta, E.G. Nasothimiou, C.L. Chang [et al.] // *J. Hypertens*. – 2011. – Т. 29, № 10. – P.2004–2013.
11. Standards of medical care in diabetes-2013 / American Diabetes Association // *Diabetes care*. – 2013. – Т.36, suppl. 1. – P.S11–S66.
12. Чукаева, И.И. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полноразмерных фиксированных комбинаций / И.И. Чукаева, Я.Г. Спирыкина, В.П. Грибанов // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 22, № 23. – С.1699–1702.
13. Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes / International Diabetes Federation. – 2012. – URL: [www.idf.org](http://www.idf.org)
14. Потешкина, Н.Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: поиск оптимальной терапии – опыт применения периндоприла/амлодипина / Н.Г. Потешкина // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 12. – С.64–70.
15. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2013. – Т.31, № 10. – P.1925–1938.
16. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // *Jama*. – 2014. – Т. 311, № 5. – P.507–520.
17. Ушкалова, Е.А. Современные ингибиторы АПФ в антигипертензивной терапии / Е.А. Ушкалова // *Трудный пациент*. – 2005. – Т. 3, № 5. – P.27–32.
18. Donderski, R.Ł. Controversy of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors treatment in nephrology and cardiovascular diseases / R.Ł. Donderski, R. Bednarski, J. Maniutis // *Arterial Hypertension*. – 2020. – Vol. 4 (2). – P.45–55.
19. Моисеев, В.С. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин // *Клиническая нефрология*. – 2014. – № 2. – С.4–29.
20. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза / Т.М. Букатина, А.С. Казаков, Н.Ю. Вельц [и др.] // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2016. – № 2. – С.40–47.
21. Pecoits-Filho, R. Are SGLT2 inhibitors ready for prime time for CKD? / R. Pecoits-Filho, V. Perkovic // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – Т. 13, № 2. – P.318–320.
22. Delanaye, P. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes / P. Delanaye, A.J. Scheen // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2019. – Т. 20, № 3. – P.277–294.
23. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis / E. O'Meara, M. McDonald, M. Chan [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Т. 36, № 2. – P.159–169.
24. Effects of Sodium-Glucose cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Events, Death, and Major Safety Outcomes in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.H.Y. Wu, C. Foote, J. Blomster [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2016. – Т. 4, № 5. – P.411–419.
25. Мехдиев, С.Х. Взаимосвязь хронической болезни почек с гликемическим статусом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и лабораторными показателями у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / С.Х. Мехдиев, И.И. Мустафаев, М.Н. Мамедов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – Т. 18, № 3. – С.48–56.
26. Влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью / А.Н. Куликов, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева [и др.] // *Нефрология*. – 2017. – Т. 21, № 2. – С.83–92.
27. Trischuk, T. Finding the sweet spot in managing diabetes with coronary artery disease and chronic kidney disease: Pharmacotherapy pearls with a focus on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors / T. Trischuk, T. Laubscher, L. Regier // *Canadian Family Physician*. – 2020. – Т. 66, № 5. – P.341.
28. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Т. 393, № 10166. – P.31–39.
29. Monami, M. Efficacy and Safety of Sodium Glucose co-transport-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / M. Monami, C. Nardini, E. Mannucci // *Diabetes Obes Metab*. – 2014. – Vol. 16 (5). – P.457–466.
30. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease /

- M.S. Kelly, J. Lewis, A.M. Huntsberry [et al.] // *Postgraduate Medicine*. – 2019. – T.131, № 1. – P.31–42.
31. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria / A. Nakamura, H. Miyoshi, H. Kameda [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2020. – T. 12, № 1. – C.1–6.
  32. P1011A The SGLT-2 inhibitors decrease the mortality and progression of chronic kidney disease (CKD) in type 2 diabetes patients. Systematic review and meta-analysis of the literature / S. Cabrera, R. Torres, L. Elgueta [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2020. – T. 35, suppl. 3. – P1011A.
  33. Cardiovascular Outcomes with the Use of SGLT-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / A.H. Malik, S. Yandrapalli, M. Goldberg [et al.] // *Cardiology in Review*. – 2020. – Vol. 28, № 3. – P.116–124.
  34. Haney, M. Do DPP-4 inhibitors have compelling patient-oriented benefits in the treatment of type 2 diabetes mellitus? / M. Haney, C.C. Powell // *Evidence-Based Practice*. – 2020. – T. 23, № 6. – C.21.
  35. Халимов, Ю.Ш. Вилдаглиптин: место в терапии сахарного диабета / Ю.Ш. Халимов // *Сахарный диабет*. – 2010. – № 3. – С.92–96.
  36. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study / El.I. Ebrashy, El. Kafrawy, N.R. Raouf, D. Yousry // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 162. – P.108042.
  37. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population / A. Schweizer, S. Dejager, J.E. Foley [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2010. – T. 12, № 6. – P.485–494.
  38. Tani, S. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study / S. Tani, K. Nagao, A. Hirayama // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2013. – T. 13, № 6. – P.443–450.
  39. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin on plasminogen activator inhibitor-1 in patients with diabetes mellitus / S. Tani, A. Takahashi, K. Nagao, A. Hirayama // *The American journal of cardiology*. – 2015. – T. 115, № 4. – P.454–460.
  40. Перспективы нефропротекции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина / В.К. Байрашева, А.Ю. Бабенко, А.А. Байрамов [и др.] // *Медицинский совет*. – 2017. – № 3. – С.8–16.
  41. Пчелин, И.Ю. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии / И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, О.А. Лаптева // *Нефрология*. – 2011. – № 4. – P.21–26.
  42. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B.D. Mohanty, S.S. Martin [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – T. 62, № 5. – С.397–408.
  43. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia / Y. Aso, N. Yoshida, K. Okumura [et al.] // *Clinica chimica acta*. – 2004. – T. 348, № 1/2. – С.139–145.
  44. Vasculoprotective Effects of Vildagliptin. Focus on Atherogenesis / M. Wiciński, K. Górski, E. Wódkiewicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – T. 21, № 7. – P.2275.
  45. Cardiovascular safety and effectiveness of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3-year, large-scale post-marketing surveillance in Japan / Y. Ishida, H. Murayama, Y. Shinfuku [et al.] // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2020. – T. 19, № 5. – P.625–631.

## REFERENCES

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: chto izmenilos' za posledneye desyatletie? [Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade?]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2019; 91 (10): 4–13.
2. Respublikanskiy mediko-informatsionnyy tsentr Ministerstva zdravookhraneniya Kirgizskoy Respubliki [Republican Medical Information Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic]. Zdorov'ye naseleniya i deyatelnost' organizatsiy zdravookhraneniya Kirgizskoy respubliki za 2018 god [Health of the population and activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic for 2018]. Bishkek. 2018; 298 p.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019; 157: 107843.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ*. 2000; 321: 405–412.
5. Michael JF. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Practical Angiology*. 2011; 9-10: 48-49.
6. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016; 10 (134): 752–772.
7. Mima A. Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm. *J Diabetes Complications*. 2013; 27 (5): 526-530.
8. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA, et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoy nefropatii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic nephropathy]. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2015; 19 (1): 67-77.
9. Sigitova ON. Khronicheskaya bolezni' pochek i khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost': sovremennyye podkhody k terminologii, klassifikatsii i diagnostike [Chronic renal disease and chronic renal failure: current approaches to the terms, classification and diagnosis]. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2008; 1 (1): 83-87.
10. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, et al. ASCOT investigators Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011; 29 (10): 2004-2013.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes care*. 2013; 36 (1): S11-S66.
12. Chukaeva II, Spiryakina YaG, Gribanov VP. Nefroprotektsiya u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey – vozmozhnosti polnodozovykh fiksirovannykh kombinatsiy [Nephroprotection in patients with arterial hypertension – the possibility of full-dose fixed combinations]. *RMZH [RMJ]*. 2014; 23 (22): 1699-1702.
13. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012; www.idf.org



14. Poteshkina NG. Arterial'naya gipertenziya i sakharnyy diabet: poisk optimal'noy terapii – opyt primeneniya perindopriila A / amlodipina [Arterial hypertension and diabetes mellitus: a quest for optimal treatment – an experience of perindopril A/amlodipine usage]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2014; 12: 64-70.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2013; 31 (10): 1925-1938.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014; 311 (5): 507-520.
17. Ushkalova EA. Sovremennyye inhibitory APF v anti-gipertenzivnoy terapii [Modern ACE inhibitors in anti-hypertensive therapy]. *Trudnyy patsiyent* [Difficult patient]. 2005; 3 (5): 27-32.
18. Donderski RL, Bednarski R, Manitius J. Controversy of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors treatment in nephrology and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2020; 4 (2): 45-55.
19. Moiseev VC, Mukhin NA. Natsional'nyye rekomendatsii. Serdechno-sosudistyy risk i khronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardionefroproteksii [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies]. *Klinicheskaya nefrologiya* [Clinical nephrology]. 2014; 2: 4-29.
20. Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, et al. Inhibitory natriy-glyukoznogo kotransportera 2: risk ketoatsidoza [Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* [Safety and Risk of Pharmacotherapy]. 2016; 2: 40-47.
21. Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are SGLT2 inhibitors ready for prime time for CKD? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 13 (2): 318-320.
22. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019; 20 (3): 277-294.
23. O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020; 36 (2): 159-169.
24. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016; 4 (5): 411-419.
25. Mehdiyev SK, Mustafaev II, Mamedov MN. Vzaimosvyaz' khronicheskoy bolezn'i pochek s glikemicheskim statusom, serdechno-sosudistymi zabolevaniyami i laboratornymi pokazatelyami u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa [Relationship of chronic kidney disease of the with glycemic status, cardiovascular diseases and laboratory indicators in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2019; 18 (3): 48-56.
26. Kulikov AN, Beresneva ON, Parastaeva MM, et al. Vliyaniye empagliflozina na sostoyaniye pochek u normoglikemicheskikh kryss s serdechnoy nedostatochnost'yu [Influence of empagliflozin on the kidneys in normoglycemic rats with heart failure]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2017; 21 (2): 83-92.
27. Trischuk T, Laubscher T, Regier L. Finding the sweet spot in managing diabetes with coronary artery disease and chronic kidney disease: Pharmacotherapy pearls with a focus on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Canadian Family Physician*. 2020; 66 (5): 341.
28. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019; 393 (10166): 31-39.
29. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and Safety of Sodium Glucose co-transport-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (5): 457-466.
30. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgraduate Medicine*. 2019; 131 (1): 31-42.
31. Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020; 12 (1): 1-6.
32. Cabrera S, Torres R, Elgueta L, et al. P1011A The SGLT-2 inhibitors decrease the mortality and progression of chronic kidney disease (CKD) in type 2 diabetes patients. *Systematic review and meta-analysis of the literature. Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020; 35 (3): 1011A.
33. Malik AH, Yandrapalli S, Goldberg M, et al. Cardiovascular Outcomes with the Use of SGLT-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology in Review*. 2020; 28 (3): 116-124.
34. Haney M, Powell CC. Do DPP-4 inhibitors have compelling patient-oriented benefits in the treatment of type 2 diabetes mellitus? *Evidence-Based Practice*. 2020; 23 (6): 21.
35. Khalimov YuSh. Vildagliptin: mesto v terapii sakharnogo diabeta [Vildagliptin and its role in the treatment of diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes mellitus]. 2010; 3: 92-96.
36. El Ebrashy I, Kafrawy EI, Raouf NR, Yousry D. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 162: 108042.
37. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010; 12 (6): 485-494.
38. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: a pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013; 13 (6): 443-450.
39. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin on plasminogen activator inhibitor-1 in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2015; 115(4): 454-460.
40. Bayrasheva VK, Babenko AY, Bayramov AA, et al. Perspektivy nefroproteksii pri sakharnom diabete 2-go tipa s ispol'zovaniyem inhibitora DPP-4 vildagliptina [Prospects of nephroprotection against type 2 diabetes using the DPP-4 inhibitor vildagliptin]. *Meditinskiy sovet* [Medical Council]. 2017; 3: 8-16.
41. Pchelin IY, Shishkin AN, Lapteva OA. Rol' sistemnogo i lokal'nogo vospaleniya v razvitiy diabeticheskoy nefropatii [The role of systemic and local inflammation in diabetic

- nephropathy]. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2011; 15 (4): 21-26.
42. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (5): 397-408.
43. Aso Y, Yoshida N, Okumura K, et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia. *Clin Chim Acta*. 2004; 348 (1-2): 139-145.
44. Wiciński M, Górski K, Wódkiewicz E, et al. Vasculoprotective Effects of Vildagliptin; Focus on Atherogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020; 25, 21 (7): 2275.
45. Ishida Y, Murayama H, Shinfuku Y, et al. Cardiovascular safety and effectiveness of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3-year, large-scale post-marketing surveillance in Japan. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020; 19 (5): 625-631.