

Новикова М. С.^{1,2}, Минушкина Л. О.¹, Аллазова С. С.³, Затеищikov Д. А.^{1,4},
Боева О. И.^{1,5}, Котенко О. Н.^{5,6}, Виноградов В. Е.⁶, Шилов Е. М.³,
Анциферов М. Б.², Котешкова О. М.², Молина Л. П.²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления Делами Президента РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава РФ, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ОТКРЫТОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель	Оценка безопасности и эффективности терапии ингибиторами натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (иНГЛТ-2) у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) с посттрансплантационным сахарным диабетом (ПТСД) и без него.
Материал и методы	Реципиентам почечного трансплантата (n=2 146, с ПТСД n=303, или 14%), перенесшим трансплантацию более года назад, со стабильной функцией трансплантата (расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ >30 мл/мин/1,73 м ²) после исключения пациентов с сочетанной трансплантацией почки и поджелудочной железы (n=57), сахарным диабетом (СД) 1-го типа (n=124) и СД 2-го типа, выявленным до аллотрансплантации почки – АТП (n=74), были назначены иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин 25 мг/сут или дапаглифлозин 10 мг/сут; n=107), остальные РПТ (n=1784) не получали иНГЛТ-2. После псевдорандомизации были сформированы две группы, включенные в открытое одноцентровое проспективное исследование: опытная – с иНГЛТ-2 (n=78, с ПТСД n=45) и контрольная – без иНГЛТ-2 (n=78, с ПТСД n=45), пациенты в которых были сопоставимы по длительности течения ПТСД и периоду от АТП до включения в исследование, а также клиническим характеристикам, включая пол, возраст, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда (ОИМ) до АТП, уровням гликированного гемоглобина (HbA1c), систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), СКФ, микроальбуминурии (МАУ), концентрации мочевой кислоты в крови, липидному составу крови (общий холестерин – ОХС, липопротеиды низкой плотности – ЛНП), базальной концентрации (C ₀) ингибиторов кальциневрина (ИКН) в крови и терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), статинами, метформином (p>0,05).
Результаты	Относительный риск (ОР) смерти от всех причин в опытной группе снижился на 60% по сравнению с контрольной (ОР 0,40; 95% доверительный интервал – ДИ 0,17–0,98 против ОР 2,44; 95% ДИ 1,01–5,86; p=0,04). ОР неблагоприятных коронарных исходов в опытной группе снижился на 75% по сравнению с контрольной (ОР 0,25; 95% ДИ 0,06–0,89 против 4,0; 95% ДИ 1,11–14,42; p=0,03). ОР неблагоприятных почечных исходов в опытной группе снижился на 72% по сравнению с контрольной (ОР 0,28; 95% ДИ 0,09–0,85 против 3,50; 95% ДИ 1,16–10,49; p=0,02). Кроме того, в опытной группе по сравнению с контрольной выявлено торможение снижения СКФ (–1,29±0,763 мл/мин/1,73 м ² /год против –3,33±0,767 мл/мин/1,73 м ² /год; p=0,047) и выраженное преимущество динамического снижения СКФ в течение всего периода исследования (–3,10±1,73 мл/мин/1,73 м ² против –7,87±1,87 мл/мин/1,73 м ² ; p=0,040).
Заключение	Ингибиторы НГЛТ-2 эффективно снижают сердечно-сосудистую и почечную смертность, риск неблагоприятных почечных и коронарных исходов, а также замедляют прогрессирование хронической болезни почек у РПТ независимо от наличия ПТСД. Для формирования соответствующих клинических рекомендаций целесообразно проведение крупного исследования по оценке эффективности иНГЛТ-2 у РПТ.
Ключевые слова	иНГЛТ-2; реципиенты почечного трансплантата; посттрансплантационный сахарный диабет; сердечно-сосудистая смертность; почечная смертность

Для цитирования

Novikova M. S., Minushkina L. O., Allazova S. S., Zateyshchikov D. A., Boeva O. I., Kotenko O. N. et al. Efficacy and Safety of Sglt-2 Inhibitors In Renal Allograft Recipients: an Open-Label, Single-Center Prospective Study. *Kardiologiia*. 2025;65(9):10–18. [Russian: Новикова М. С., Минушкина Л. О., Аллазова С. С., Затеищиков Д. А., Боева О. И., Котенко О. Н. и др. Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у реципиентов почечного трансплантата: открытое одноцентровое проспективное исследование. *Кардиология*. 2025;65(9):10–18].

Автор для переписки

Новикова Мария Сергеевна. E-mail: citrus7474@mail.ru

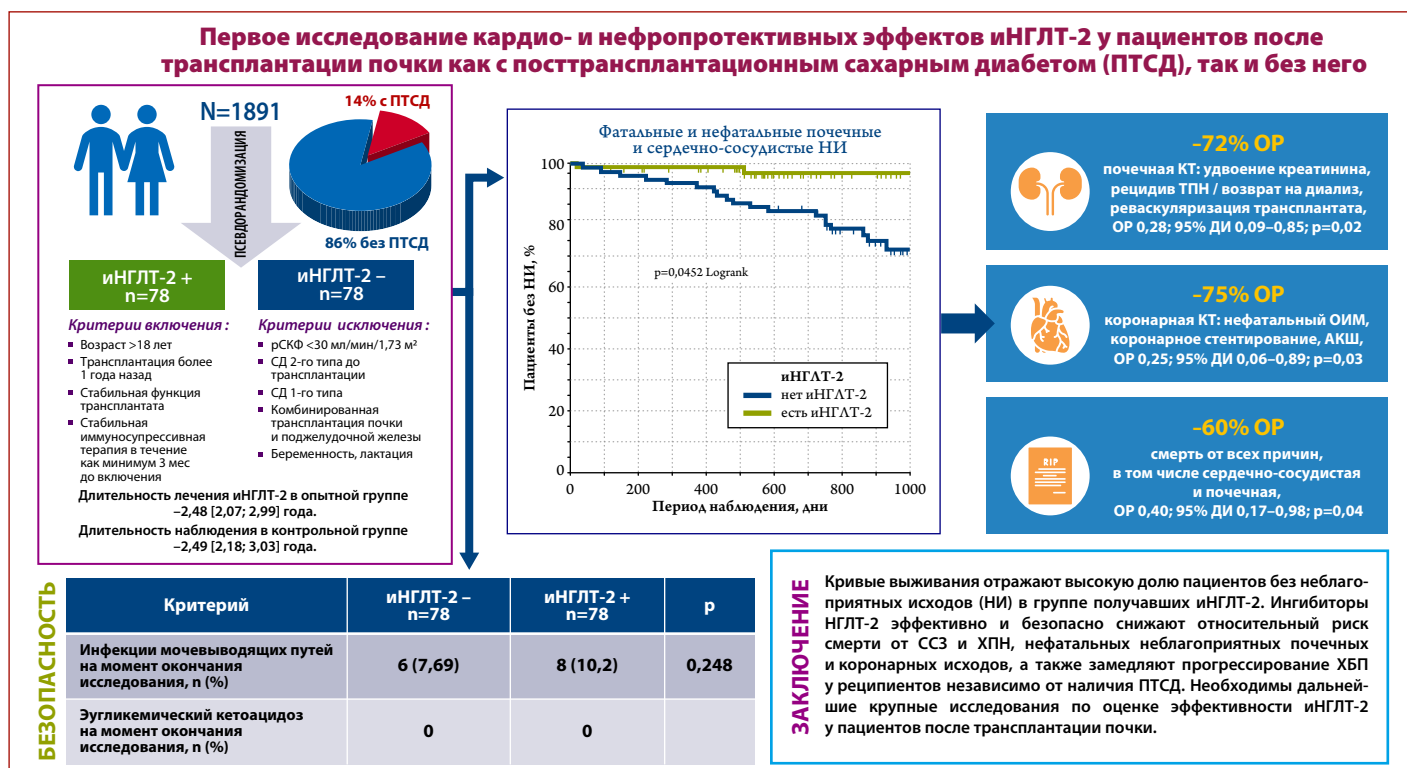
Введение

Результаты исследований EMPA-REG (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study), CREDENCE (Computed Tomographic Evaluation of Atherosclerotic DEterminants of Myocardial IsChemia), DECLARE-TIMI58 (Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events), DAPA-CKD (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease), EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin), DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure), DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure), EMPERIOR-Reduced (EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction) стали основанием для назна-

чения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в качестве терапии первой линии независимо от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и лечения другими глюкозоснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, хронической болезнью почек (ХБП) и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или высоким риском их развития, а также с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–4].

Доказательства нефропротективного эффекта дапаглифлозина, полученные в исследовании DAPA-CKD [5], и эмпаглифлозина – в исследовании EMPA-KIDNEY [6], позволили расширить показания к применению указанных препаратов у пациентов с ХБП без СД 2-го типа [1, 2]. Это может иметь особое значение для реципиентов почечного трансплантата (РПТ) с единственной функционирующей почкой и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 70 мл/мин/1,73 м², несмотря на современную иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина – ИКН (такролимусом) [7].

Центральная иллюстрация. Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у реципиентов почечного трансплантата: открытое одноцентровое проспективное исследование



Ингибирование НГЛТ-2 снижает внутриклубочковое давление, улучшает канальцевую оксигенацию и метаболизм, уменьшает воспаление и фиброз почек и стабилизирует их функцию [8, 9]. Это потенциально может оказывать долгосрочный положительный эффект на выживаемость почечного трансплантата и в целом прогноз у реципиентов. Ранее опубликованы предварительные положительные результаты исследований иНГЛТ-2 у пациентов с посттрансплантационным сахарным диабетом (ПТСД) [10, 11]. Настоящее исследование направлено на изучение и подтверждение эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2 у РПТ как с ПТСД, так и без него.

Материал и методы

Исследование проводилось последовательно в три этапа (рис. 1). На I этапе в межклубочном нефрологическом центре ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» для участия в исследовании были отобраны 2 146 РПТ, проживших более года после аллотрансплантации почки (АТП), старше 18 лет, со стабильной функцией трансплантата (отклонение концентрации креатинина в сыворотке крови не более чем на 20% в течение последних 2 мес) и постоянной иммуносупрессивной терапией на протяжении предшествующих как минимум 3 мес.

После исключения РПТ с расчетной СКФ (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², с СД 2-го типа, выявленным до трансплантации, СД 1-го типа, перенесших комбинированную трансплантацию почки и поджелудочной железы, беременных или кормящих матерей, в когорте остался 1 891 пациент. Из них на II этапе в ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» 303 (14%) пациентам диагностировали ПТСД в соответствии с критериями ВОЗ (уровень глюкозы в плазме натощак >7,0 ммоль/л или 2-часовой уровень глюкозы в плазме >11,1 ммоль/л после глюкозотолерантного теста – ГТТ или HbA1c >6,5% (48 ммоль/моль)) [12]. В период с 30.11.2017 г. по 31.01.2025 г. 107 пациентам (n=66 с ПТСД и n=41 без ПТСД), подписавшим информированное согласие для проведения терапии иНГЛТ-2, были назначены эмпаглифлозин 25 мг/сут или дапаглифлозин 10 мг/сут. Остальные 1 784 пациента (n=237 с ПТСД) не получали иНГЛТ-2. Медиана длительности применения иНГЛТ-2 составила 20,7 [16,3; 29,1] мес, или 90 [70,7; 126,3] нед.

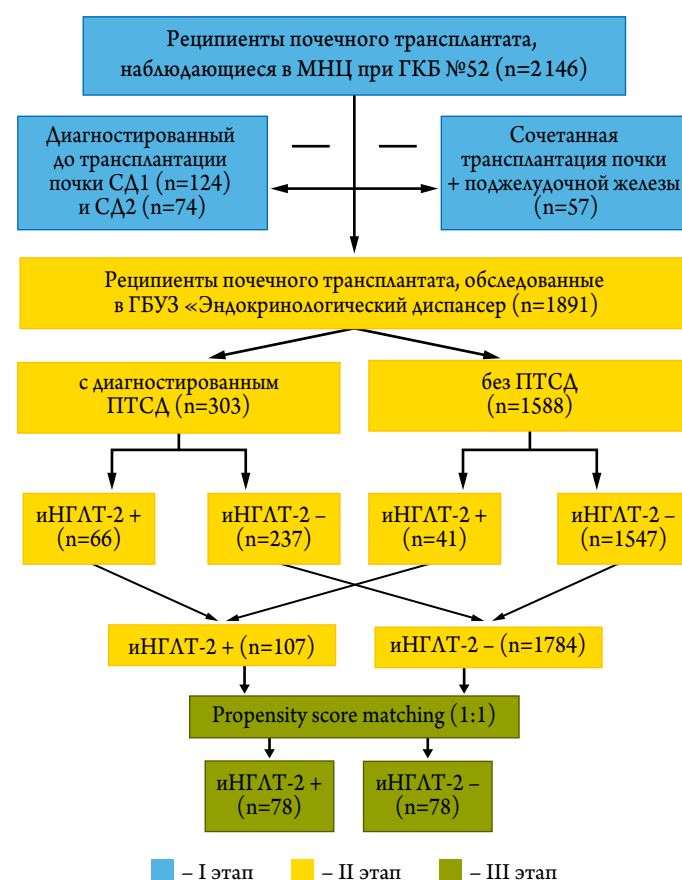
Во время визитов на 4, 8, 16-й и далее на каждой 24-й неделе до окончания наблюдения оценивали клинические и лабораторные данные, фиксировали нежелательные эффекты проводимой терапии, включая инфекцию мочевых путей (ИМП), урогенитальную грибковую инфекцию и эугликемический кетоацидоз. ИМП выявляли по данным общего анализа мочи. Эугликемический кетоацидоз определяли как состояние метаболического ацидоза (рН

<7,3), кетонурию и уровень глюкозы в крови >250 мг/дл (13,8 ммоль/л) [13]. Пациенты соблюдали проводимую терапию ИКН, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), статинами и сахароснижающими препаратами, включая метформин, придерживались обычного режима питания и физической активности.

На III этапе методом псевдорандомизации были сформированы две группы по 78 больных – иНГЛТ+ и иНГЛТ–, сопоставимых по половозрастным, клиническим характеристикам, сопутствующей терапии, длительности лечения и наблюдения. Медиана длительности лечения иНГЛТ-2 в опытной группе составила 2,48 [2,07; 2,99] года, длительность наблюдения в контрольной группе – 2,49 [2,18; 3,03] года (p=0,351).

Первичной конечной точкой была смерть от всех причин, в том числе от ССЗ и хронической почечной недостаточности (ХПН). В качестве вторичных конечных точек учитывали комбинацию неблагоприятных коронарных исходов (нефатальный острый инфаркт миокарда, коронарное стентирование, аортокоронарное шунтирование) и неблагоприятных почечных исходов (удвоение

Рисунок 1. Алгоритм включения пациентов в исследование



СД1 – сахарный диабет 1-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа.

концентрации креатинина в крови, рецидив терминальной почечной недостаточности – ТПН или возврат на диализ, реваскуляризация трансплантата).

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали в соответствии с формулой Modification of Diet in Renal Disease (MDRD):

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr}) - 1,154 \times (\text{возраст}) - 0,203 \times (0,742 \text{ для женщин}),$$

где Scr – уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л [14].

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения SPSS версии 25.0. Непрерывные переменные представляли в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение или медианы с межквартильным размахом, категориальные переменные – в процентах. Для оценки различий непрерывных переменных использовали критерий t Стьюдента, категориальных переменных – критерий хи-квадрат. Проверку соответствия распределения нормальному проводили с использованием критерия Шапиро–Уилкса. Если данные не соответствовали закону нормального распределения (II этап), для оценки различий непрерывных переменных использовали критерий Манна–Уитни. Уравнивание групп больных, получавших и не получавших иНГАТ-2, осуществляли методом псевдорандомизации с использованием показателя propensity score. Его рассчитывали с учетом различий групп пациентов по возрасту, длительности лечения, длительности наблюдения (время между контрольными точками определения концентрации креатинина в крови), сопутствующей сахароснижающей терапии и исходной СКФ. Подбор пар для пациентов, получающих иНГАТ-2, проводили методом «ближайшего соседа». Относительный риск (ОР или RR – relative risk) достижения конечных точек определяли как отношение числа события у лиц, подвергшихся лечению (p exposed), по отношению к группе пациентов, не получавших иНГАТ-2 (P non-exposed):

$$\text{RR} = \text{P exposed} / \text{P non-exposed}.$$

ОР 1 означает, что нет различий по риску между двумя группами; ОР <1 – в опытной группе событие развивается реже, чем в контрольной; ОР >1 – в опытной группе событие развивается чаще, чем в контрольной. Для анализа выживаемости применяли метод Каплана–Мейера с использованием логарифмического рангового теста (logrank). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Заявление об этике. Настоящее исследование одобрено ФГБУ ДПО «ЦГМА» (протокол № 120 от 03.02.2017 г.) и проведено в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и Этическими принципами медицин-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на втором этапе, с учетом терапии иНГАТ-2

Характеристика	иНГАТ-2 – (n=1784)	иНГАТ-2 + (n=107)	p
Мужской пол, n (%)	997 (55,9)	61 (57)	0,821
Возраст, годы	53,8 [43,4; 63,1]	58,5 [49,7; 66,4]	0,002
ИМТ, кг/м ²	25,1 [22,2; 28,1]	27,3 [24,4; 30,7]	0,001
ОИМ до АТП, n (%)	35 (2,3)	5 (4,7)	0,121
САД, мм рт. ст.	130 [120; 135]	130 [120; 130]	0,671
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,092
ОХС, ммоль/л	5,11 [4,39; 5,94]	5,16 [4,46; 6,04]	0,681
ЛНП, ммоль/л	2,95 [2,34; 3,66]	2,96 [2,15; 3,46]	0,611
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	46,2 [32,3; 59,2]	46,0 [33,8; 58,0]	0,619
Мочевая кислота, мкм/л	406 [344; 474]	381 [322; 456]	0,031
МАУ, мг/л	110 [50; 300]	100 [43; 410]	0,891
HbA1c, %	5,6 [5,3; 6,1]	6,6 [5,6; 7,5]	0,001
Метформин, n (%)	21 (1,8)	22 (20,6)	0,001
иАПФ/БРА, n (%)	935 (52,4)	89 (83,2)	0,001
Статины, n (%)	812 (45,5)	73 (68,2)	0,001
Доза сиролимуса, нг/мл	2,0 [1,5; 2,9]	2,0 [1,3; 3,5]	0,576
Доза циклоспорина, нг/мл	150 [125; 200]	150 [125; 200]	0,582
С0 такролимуса, нг/мл	6,7 [5,7; 7,9]	6,8 [6,1; 7,7]	0,531
С0 эверолимуса, нг/мл	3,82 $\pm$ 1,66	4,33 $\pm$ 1,67	0,412
С0 циклоспорина, нг/мл	112,8 [87,0; 133,9]	97,2 [61,2; 110,8]	0,015
ПТДС, n (%)	237 (13,3)	66 (61,7)	0,001
Период от АТП до дебюта ПТДС, годы	2,1 [0,1; 8,1]	5,2 [0,7; 8,1]	0,271
Длительность ПТДС, годы	9,1 [6,2; 13,7]	6,9 [3,9; 11,1]	0,003

ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; АТП – аллотрансплантация почки; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МАУ – микроальбуминурия; HbA1c – гликированный гемоглобин; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; С0 – базальная концентрация препарата в крови, определяемая утром до приема очередной дозы; ПТДС – посттрансплантационный сахарный диабет, иНГАТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

ских исследований с привлечением человека [15], согласен которым все пациенты подписали информированное согласие для участия.

Результаты

Пациенты, включенные на II этапе исследования и получавшие иНГАТ-2, отличались от тех, кому не было рекомендовано указанное лечение, по ряду характеристик (табл. 1).

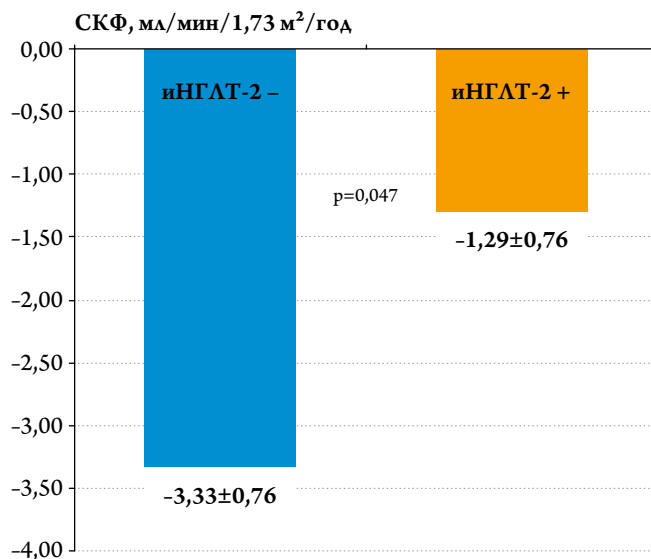
Пациенты в сформированных в результате псевдорандомизации (III этап исследования) опытной и контрольной группах не имели достоверных различий по демографическим и клинико-анамнестическим характеристикам, а также были сопоставимы по времени, прошедшему

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов контрольной (иНГАТ-2-) и опытной (иНГАТ-2+) групп, сформированных в результате псевдорандомизации, на момент включения в исследование

Признак	иНГАТ-2 – (n=78)	иНГАТ-2 + (n=78)	p
Муж, n (%)	34 (43,6)	34 (43,6)	1,000
Жен, n (%)	43 (56,4)	43 (56,4)	
Возраст, годы	50,9±11,5	51,6±11,1	0,719
Нет СД, n (%)	33 (42,3)	33 (42,3)	1,000
ПТСД, n (%)	45 (57,7)	45 (57,7)	1,000
Период от АТП до включения в исследование, годы	13,5±6,1	13,4±6,7	0,768
Период от АТП до дебюта ПТСД, годы	6,1±6,1	6,8±7,0	0,273
Период от ПТСД до включения в исследование, годы	7,0±5,5	6,6±3,5	0,367
САД, мм рт. ст.	126,7±11,3	127,8±9,6	0,847
ДАД, мм рт. ст.	75,8±6,5	77,0±7,4	0,661
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	50,2±15,2	50,0±14,9	0,776
ОХС, ммоль/л	5,38±1,22	5,49±1,15	0,836
ЛНП, ммоль/л	2,98±0,87	2,86±1,19	0,417
Мочевая кислота, мкм/л	429,7±18,9	428,9±13,7	0,726
МАУ, мг/л	389,9±63,9	307,2±68,9	0,282
НbA1c, %	6,79±1,19	6,93±1,26	0,326
Метформин, n (%)	11 (14,3)	11 (14,3)	1,000
иАПФ/БРА, n (%)	55 (70,5)	62 (79,5)	0,196
Статины, n (%)	56 (71,8)	53 (67,9)	0,601
ОИМ до АТП, n (%)	9 (11,5)	4 (5,1)	0,148
Доза такролимуса, нг/мл	7,02±2,48	12,10±39,98	0,104
Доза циклоспорина, нг/мл	86,13±41,17	106,53±30,47	0,201
Доза эверолимуса, нг/мл	3,95±1,76	4,15±1,79	0,668
ИМТ, кг/м ²	26,6±4,9	27,0±5,4	0,138
С0 такролимуса, нг/мл	4,98±3,31	5,16±2,55	0,820
С0 циклоспорина, нг/мл	146,43±45,61	153,85±59,45	0,502
С0 эверолимуса, нг/мл	2,75±1,99	2,04±0,78	0,128
Длительность наблюдения/лечения, годы	2,77±0,92	2,65±1,16	0,190
ИМП на момент окончания исследования, n (%)	6 (7,69)	8 (10,2)	0,248
Эугликемический кетоацидоз на момент окончания исследования, n (%)	0	0	

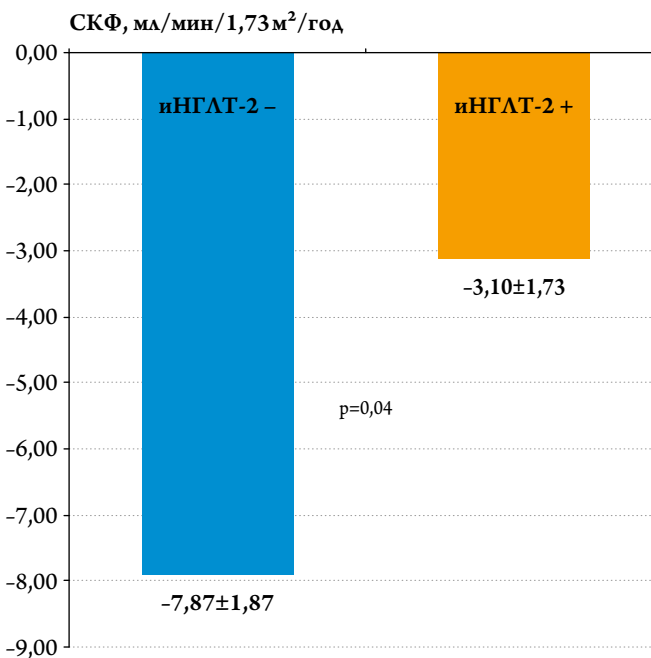
иНГАТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; СД – сахарный диабет; ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет; АТП – аллотрансплантация почки; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; МАУ – микроальбуминурия; НbA1c – гликированный гемоглобин; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; С0 – базальная концентрация препарата в крови, определяемая утром до приема очередной дозы; ИМП – инфекции мочевых путей.

Рисунок 2. Среднее снижение рСКФ, мл/мин/1,73 м²/год, в контрольной и опытной группах



иНГАТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 3. Суммарное снижение рСКФ, мл/мин/1,73 м², в течение периода наблюдения в изучаемых группах

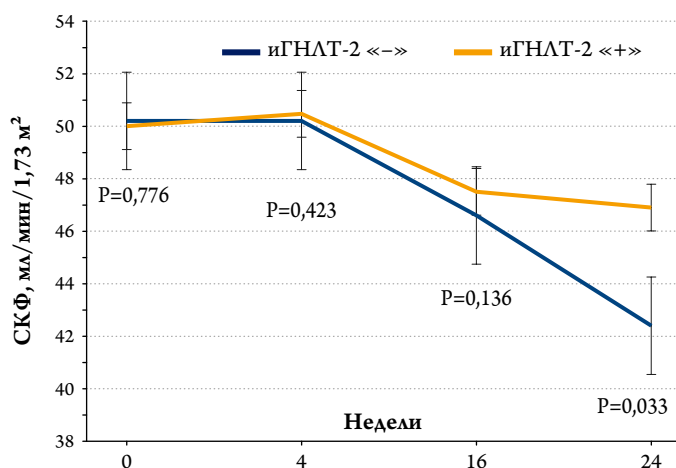


иНГАТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

от АТП до включения в исследование, по времени дебюта ПТСД после АТП, по длительности ПТСД до включения в исследование (табл. 2).

Сравнение результатов лечения в исследуемых группах показало, что применение иНГАТ-2 снижает риск смерти от всех причин на 60% (ОР 0,40; 95% ДИ 0,17–0,98 против 2,44; 95% ДИ 1,01–5,86 в контроле; p=0,04), риск нефатальных неблагоприятных коронарных ис-

Рисунок 4. Динамика рСКФ на фоне лечения по неделям (точкам визитов)



иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ходов на 75% (ОР 0,25; 95% ДИ 0,06–0,89 против 4,0; 95% ДИ 1,11–14,42 в контроле; $p=0,03$) и риск неблагоприятных почечных исходов на 72% (ОР 0,28; 95% ДИ 0,09–0,85 против 3,50; 95% ДИ 1,16–10,49 в контроле; $p=0,02$). Согласно данным, представленным на рисунке 2, снижение рСКФ в опытной группе ($-1,29 \pm 0,76$ мл/мин/1,73 м²/год) было почти в 3 раза меньше, чем в контрольной ($-3,33 \pm 0,76$ мл/мин/1,73 м²/год; $p=0,047$).

Замедленное снижение фильтрационной функции почечного трансплантата в опытной группе по сравнению с контрольной сохранялось на всем протяжении исследования (рис. 3) и имело статистически значимое преимущество с 24-й недели исследования (рис. 4).

На рисунке 5 (А–В) представлены кривые выживаемости, отражающие более высокую долю пациентов без неблагоприятных исходов (НИ) в группе РПТ, получавших иНГЛТ-2.

Нежелательных эффектов терапии иНГЛТ-2 в нашем исследовании не выявлено. Частота развития ИМП в опытной группе не отличалась от таковой в контрольной; случаев эугликемического кетоацидоза не было (см. табл. 2).

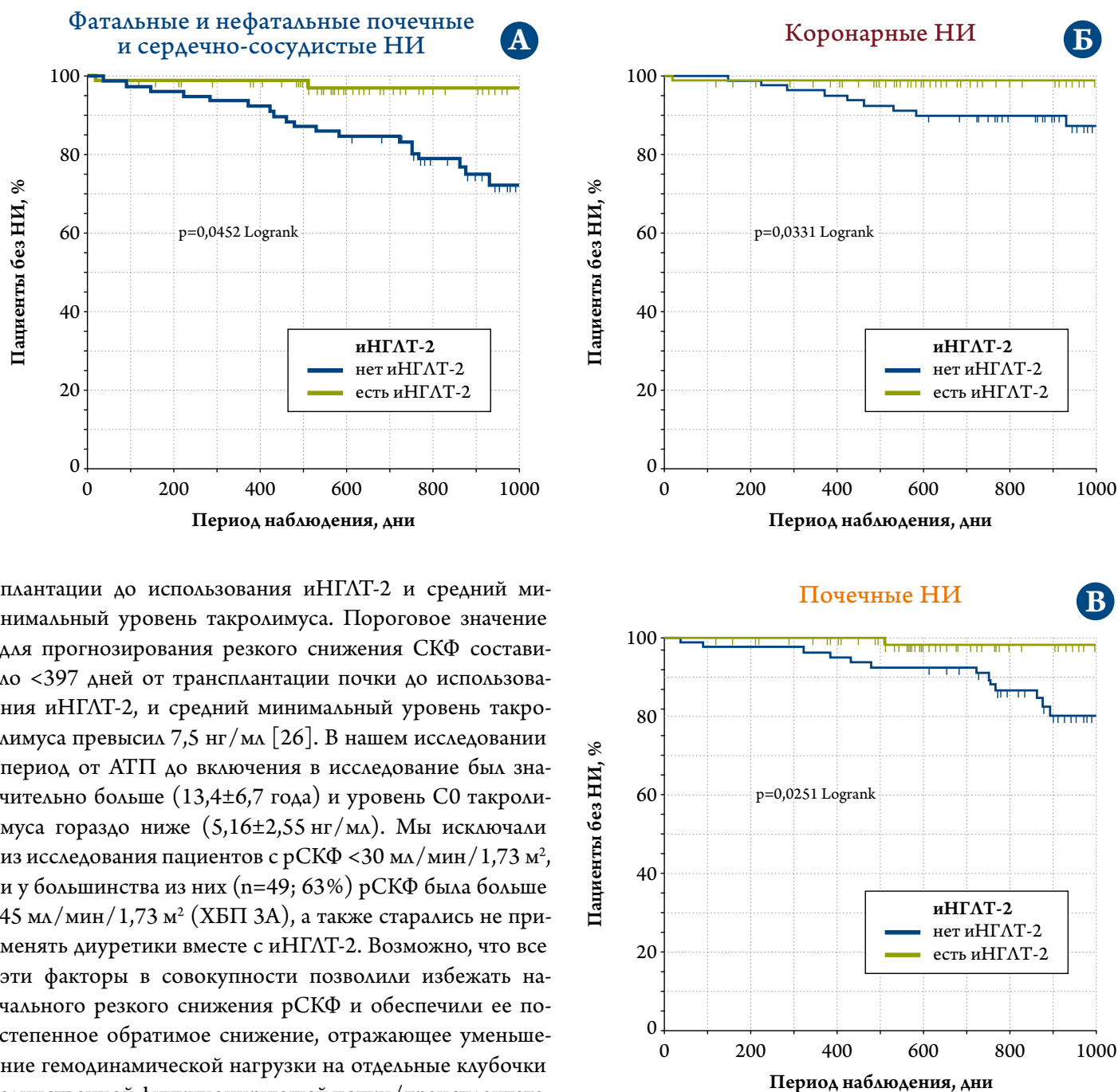
Обсуждение

В нашем исследовании терапия иНГЛТ-2 значительно повышала выживаемость РПТ как с ПТСД, так и без него. Это позволяет рассматривать возможность назначения дапаглифлозина и эмпаглифлозина для снижения риска смерти, нефатальных неблагоприятных коронарных и почечных исходов у РПТ независимо от наличия ПТСД.

Нефропротективный эффект иНГЛТ-2, доказанный в ходе крупных международных рандомизирован-

ных клинических исследований [5, 6], имеет особое значение для РПТ из-за единственной функционирующей почки и индуцированной иммуносупрессантами (ИКН и стероидами) инсулинорезистентности (ИР) [16, 17]. Трансплантат, выполняющий двойную функциональную нагрузку и подвергающийся постоянно воздействию ИКН, оказывается незащищенным перед гиперфильтрацией – основным неиммунным механизмом нефроангиосклероза [18] и канальцевыми нарушениями, связанными с увеличенной реабсорбцией натрия [19]. Ренопротективный эффект ингибиторов НГЛТ-2 объясняют увеличением доставки натрия в *macula densa* и последующим снижением гломерулярной гиперфильтрации за счет усиления тубулогломерулярной обратной связи [20]. Кроме того, иНГЛТ-2 оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие при диабетической болезни почек [21], а также уменьшают гипоксическое повреждение клеток почечных канальцев, вызванное такролимусом [22]. В нашем исследовании иНГЛТ-2 также препятствовали прогрессированию ХБП после трансплантации. Снижение фильтрационной функции трансплантата в опытной группе было почти в 3 раза меньше, чем в контрольной, и не превышало $-1,3$ мл/мин/1,73 м²/год. Это связывают с отсутствием быстрого прогрессирования почечной недостаточности, характерного для снижения СКФ >5 мл/мин/1,73 м²/год [23], и повышенного риска смерти, наблюдаемого при снижении СКФ >3 мл/мин/1,73 м²/год [24]. Достоверное преимущество по сохранению фильтрационной функции почечного трансплантата в опытной группе было достигнуто на 24-й неделе исследования без начального резкого снижения рСКФ, однако до 16-й недели прослеживалось ее постепенное уменьшение. Возможным объяснением этого могут быть данные, приведенные в постфактум-анализе EMPA-REG [25] и крупном корейском многоцентровом наблюдательном исследовании терапии иНГЛТ-2 у РПТ с СД [26]. В исследовании EMPA-REG среди 6668 пациентов, принимавших эмпаглифлозин, только у 1887 (28,3%) наблюдалось резкое снижение рСКФ на 4-й неделе. В многомерной логистической регрессии использование диуретиков и более запущенные стадии ХБП (ЗБ) на исходном уровне были независимыми предикторами начального снижения СКФ [25]. J. Lim и соавт. [26], в свою очередь, показали, что среди 2083 РПТ с СД острое резкое снижение рСКФ $>10\%$ в течение первого месяца наблюдалось только у 35 (15,6%) пациентов из 226, принимавших иНГЛТ-2. У 191 (84,4%) пациента общая рСКФ оставалась стабильной без первоначального резкого снижения после использования иНГЛТ-2. Факторами риска резкого снижения рСКФ были длительность периода от транс-

Рисунок 5. Вероятность достижения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые и почечные неблагоприятные фатальные и нефатальные исходы (А)), вторичной комбинированной коронарной конечной точки (Б) и почечных неблагоприятных исходов (В) в сравниваемых группах (анализ Каплана–Мейера)



плантации до использования иНГАТ-2 и средний минимальный уровень такролимуса. Пороговое значение для прогнозирования резкого снижения СКФ составило <397 дней от трансплантации почки до использования иНГАТ-2, и средний минимальный уровень такролимуса превысил 7,5 нг/мл [26]. В нашем исследовании период от АТП до включения в исследование был значительно больше ($13,4 \pm 6,7$ года) и уровень С0 такролимуса гораздо ниже ($5,16 \pm 2,55$ нг/мл). Мы исключали из исследования пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², и у большинства из них (n=49; 63%) рСКФ была больше 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3А), а также старались не применять диуретики вместе с иНГАТ-2. Возможно, что все эти факторы в совокупности позволили избежать начального резкого снижения рСКФ и обеспечили ее постепенное обратимое снижение, отражающее уменьшение гемодинамической нагрузки на отдельные клубочки единственной функционирующей почки/трансплантата.

Необходимо отметить, что мы не пользовались клиническими методами измерения почечной фильтрации, так как рСКФ можно рассматривать в качестве прогностического показателя долгосрочной выживаемости реципиента и почечного трансплантата по аналогии с общепринятой концепцией ХБП [23, 27, 28].

Позитивное влияние иНГАТ-2 на реваскуляризацию почечного трансплантата, которую мы включили в конечную комбинированную точку по аналогии с реваскуляризацией миокарда, может быть опосредовано метаболическим эффектом терапии иНГАТ-2, обусловленным снижением секреции инсулина, увеличением синтеза

глюкагона, неэстерифицированных жирных кислот, утилизации кетонов, липолиза и глюконеогенеза, которые приводят к уменьшению уровня ЛНП и повышению содержания липопротеидов высокой плотности в плазме крови, а также ингибирующим влиянием повышенного натрийуреза на активность симпатической нервной системы с развитием вазодилатации и улучшением функции эндотелия [29]. Кроме того, ингибирование НГАТ-2, инициируя одновременно натрийурез и глюкозурию, снижает ИР и связанный с этим риск возникновения и/или прогрессирования ПТЦД и ССЗ [29, 30].

В нашем исследовании также продемонстрировано снижение ОР смерти и неблагоприятных коронарных исходов на фоне лечения иНГЛТ-2. Это позволяет обсуждать аддитивный эффект комбинации иНГЛТ-2 с иАПФ или БРА, которая снижает резидуальный риск ТПН и смерти от ССЗ [31–33] у РПТ, являющихся группой высокого риска смерти от ССЗ [34–36].

Важно отметить, что частота развития ИМП в опытной группе была очень низкой и не отличалась от таковой в контрольной группе; случаев эугликемического кетоацидоза в нашем исследовании не было, что совпадает с ранее полученными результатами безопасности применения иНГЛТ-2 у РПТ в рандомизированном [10] и наблюдательных [37, 38] исследованиях.

Ограничениями данного исследования были сроки выполнения, небольшое число пациентов в опытной и контрольной группах и псевдорандомизация.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрировано увеличение выживаемости реципиентов почечного трансплантата на фоне применения ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа независимо от наличия посттрансплантационного сахарного диабета вследствие снижения смертности от всех причин, а также нефро- и кардиопротективные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа и безопасность их применения. Необходимы длительные проспективные рандомизированные исследования влияния ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа на отдаленные исходы трансплантации почек.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 11.05.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Association of Nephrologists. Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). 2024. Av. at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/KP_XBP_от_10.06.2024.pdf. [Russian: Национальная Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2024. Доступно на: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/KP_XBP_от_10.06.2024.pdf]
2. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4S):S117–314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S10–8. DOI: 10.2337/dc23-S001
4. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(2):117–27. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233
7. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562–75. DOI: 10.1056/NEJMoa067411
8. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports*. 2022;22(1):39–52. DOI: 10.1007/s11892-021-01442-z
9. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annual Review of Physiology*. 2021;83(1):503–28. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920
10. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1067–74. DOI: 10.2337/dc19-0093
11. Novikova M.S., Allazova S.S., Molina L.P., Koteshkova O.M., Antsiferov M.B., Kotenko O.N. et al. Effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors for renal allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus: an open single-center prospective study. *Clinical Nephrology*. 2022;14(2):33–41. [Russian: Новикова М.С., Аллазова С.С., Молина Л.П., Котешкова О.М., Анциферов М.Б., Котенко О.Н. и др. Эффективность и безопасность иНГЛТ-2 для реципиентов почечного аллотрансплантата с посттрансплантационным сахарным диабетом: открытое одноцентровое проспективное исследование. *Клиническая нефрология*. 2022;14(2):33–41]. DOI: 10.18565/nephrology.2022.2.33-41
12. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S4–10. DOI: 10.2337/dc12-s004
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–43. DOI: 10.2337/dc09-9032
14. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(4):247–54. DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
15. The Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of medical research involving humans as subjects of research. Av. at: <https://lec.kpfu.ru/wp-content/uploads/2024/02/helsinskaya-deklaraciya-vsemirnoj-mediczinskoj-assocziaczii.pdf>. [Russian: Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования. Доступно на: <https://lec.kpfu.ru/wp-content/uploads/2024/02/helsinskaya-deklaraciya-vsemirnoj-mediczinskoj-assocziaczii.pdf>]
16. Hjelmæsæth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin Resistance After Renal Transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2121–6. DOI: 10.2337/diacare.24.12.2121
17. Oliveras L, Coloma A, Lloberas N, Lino L, Favà A, Manonelles A et al. Immunosuppressive drug combinations after kidney transplantation and post-transplant diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation Reviews*. 2024;38(3):100856. DOI: 10.1016/j.trre.2024.100856
18. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney International*. 1996;49(6):1774–7. DOI: 10.1038/ki.1996.265

19. Esteva-Font C, Ars E, Guillen-Gomez E, Campistol JM, Sanz L, Jimenez W et al. Ciclosporin-induced hypertension is associated with increased sodium transporter of the loop of Henle (NKCC2). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(10):2810–6. DOI: 10.1093/ndt/gfm390
20. Upadhyay A. SGLT2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms Beyond Tubuloglomerular Feedback. *Kidney360*. 2024;5(5):771–82. DOI: 10.34067/KID.0000000000000425
21. Klen J, Dolžan V. SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: More than Just Glucose Regulation. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1995. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071995
22. Jin J, Jin L, Luo K, Lim SW, Chung BH, Yang CW. Effect of Empagliflozin on Tacrolimus-Induced Pancreas Islet Dysfunction and Renal Injury. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(10):2601–16. DOI: 10.1111/ajt.14316
23. Vestergaard AHS, Jensen SK, Heide-Jørgensen U, Frederiksen LE, Birn H, Jarbøl DE et al. Risk factor analysis for a rapid progression of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(7):1150–8. DOI: 10.1093/ndt/gfad271
24. Masroui S, Tamehri Zadeh SS, Pishgahi M, Azizi F, Shapiro MD, Hadaegh F. Kidney function decline is associated with mortality events: over a decade of follow-up from Tehran Lipid and Glucose Study. *Journal of Nephrology*. 2023;37(1):107–18. DOI: 10.1007/s40620-023-01756-z
25. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate ‘dip’ upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney International*. 2021;99(3):750–62. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.031
26. Lim J-H, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS et al. The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022;106(9):e404–12. DOI: 10.1097/TP.0000000000004228
27. Novikova M.S., Minushkina L.O., Kotenko O.N., Zateyshchikov D.A., Boeva O.I., Allazova S.S. et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of calcineurin inhibitors on long-term prognosis in kidney transplant recipients. *Clinical Nephrology*. 2023;15(4):34–43. [Russian: Новикова М.С., Минушкина Л.О., Котенко О.Н., Затеищиков Д.А., Боева О.И., Аллазова С.С. и др. Систематический обзор и мета-анализ влияния ингибиторов кальциневрина на долгосрочный прогноз у реципиентов почечного трансплантата. *Клиническая нефрология*. 2023;15(4):34–43]. DOI: 10.18565/nephrology.2023.4.34-43
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266. PMID: 11904577
29. Salvadori M, Rosati A, Rosso G. Update on Sodium Glucose Co-transporter Type 2 Inhibitors Use in Kidney Transplant Patients. *Transplantation*. 2024;5(3):224–33. DOI: 10.3390/transplantology5030022
30. Tuttle KR, Brosius FC, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJL et al. SGLT2 Inhibition for CKD and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes*. 2021;70(1):1–16. DOI: 10.2337/dbi20-0040
31. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(12):861–9. DOI: 10.1056/NEJMoa011161
32. Wang W, Chen LY, Walker RF, Chow LS, Norby FL, Alonso A et al. SGLT2 Inhibitors Are Associated With Reduced Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023;98(7):985–96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.01.023
33. Blazek O, Bakris GL. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *American Heart Journal Plus*. 2022;19:100187. DOI: 10.1016/j.ahjo.2022.100187
34. Tsai T-H, Huang K-H, Chen H, Gau S-Y, Su K-Y, Tsai M-L et al. Risks of cardiovascular disease and cerebrovascular disease following kidney transplantation: A nationwide, population-based cohort study. *International Journal of Medical Sciences*. 2025;22(9):2237–46. DOI: 10.7150/ijms.108744
35. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(12):1878–89. DOI: 10.2215/CJN.00520121
36. Novikova M.S., Minushkina L.O., Kotenko O.N., Zateyshchikov D.A., Boeva O.I., Allazova S.S. et al. Mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of cohorts and clinical registries. *Clinical Nephrology*. 2023;15(1):5–12. [Russian: Новикова М.С., Минушкина Л.О., Котенко О.Н., Затеищиков Д.А., Боева О.И., Аллазова С.С. и др. Смертность у реципиентов почечного трансплантата: систематический обзор и мета-анализ когорт и клинических регистров. *Клиническая нефрология*. 2023;15(1):5–12]. DOI: 10.18565/nephrology.2023.1.5-12
37. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*. 2020;52(1):175–8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.11.007
38. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R, Kopecky C, Tura A et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(3):907–19. DOI: 10.1111/ajt.15223