

# Нефропротективный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Листратов А. И.<sup>1</sup>, Напалков Д. А.<sup>1</sup>, Соколова А. А.<sup>1</sup>, Фомин В. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить динамику функции почек на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** Включено 100 пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадии. Оценивались уровень креатинина сыворотки, клиренс креатинина (КК) по Кокрофту-Голту, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Анализировались снижение СКФ  $\geq 20\%$ , удвоение уровня креатинина и развитие острого повреждения почек (ОПП).

**Результаты.** Через 18 мес. в основной группе СКФ в среднем был на 10,1 (95% доверительный интервал: 3,6; 16,7) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выше, чем в контрольной группе. У пациентов с ХБП С3В стадии уровень СКФ увеличился на 4,3 $\pm$ 10,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> от исходного. У пациентов, принимавших иНГЛТ-2, увеличивалась вероятность перехода из ХБП С3В в ХБП С3А стадии: отношение шансов (OR, odds ratio) = 0,53; 95% доверительный интервал: 0,42; 0,67. Разница показателей функции почек наблюдалась только при приеме ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Не наблюдалось удвоения уровня креатинина и развития острого повреждения почек. По частоте снижения СКФ  $\geq 20\%$  различий между группами не было.

**Заключение.** Нефропротективный эффект иНГЛТ-2 сохраняется при сочетании ФП и ХБП, особенно у пациентов с ХБП С3В стадии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нефропротективная терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 03/10-2025

Рецензия получена 15/10-2025

Принята к публикации 05/02-2026



**Для цитирования:** Листратов А. И., Напалков Д. А., Соколова А. А., Фомин В. В. Нефропротективный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(5):4629. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4629. EDN: CCEIIT

## Nephroprotective effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Listratov A. I.<sup>1</sup>, Napalkov D. A.<sup>1</sup>, Sokolova A. A.<sup>1</sup>, Fomin V. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the changes of renal function during treatment with sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** A total of 100 patients with AF and stage 3-4 CKD were included. Serum creatinine levels, creatinine clearance (CrCl) according to the Cockcroft-Gault equation, and glomerular

filtration rate (GFR) using the CKD-EPI equation were assessed. A decrease in GFR  $\geq 20\%$ , a doubling of creatinine levels, and the development of acute kidney injury (AKI) were analyzed.

**Results.** After 18 months, the GFR in the study group averaged 10,1 (95% confidence interval: 3,6; 16,7) ml/min/1,73 м<sup>2</sup> higher than in the control group. In patients with stage С3В CKD, the GFR level

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

[Листратов А. И. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0401-1132, Напалков Д. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6241-2711, Соколова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5938-8917, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского; ректор, ORCID: 0000-0002-2682-4417].

**Адреса организаций авторов:** ФГАОУ ВО "Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия.

**Addresses of the authors' institutions:** I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1, Moscow, 125993, Russia.

increased by  $4,3 \pm 10,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> from baseline. Patients taking SGLT-2 inhibitors had an increased risk of progression from stage C3B CKD to stage C3A: odds ratio (OR) = 0,53; 95% confidence interval: 0,42; 0,67. Differences in kidney function were observed only with renin-angiotensin system inhibitors. No doubling of creatinine levels or development of acute kidney injury was observed. There were no differences between groups in the incidence of a decrease in GFR  $\geq 20\%$ .

**Conclusion.** The renoprotective effect of SGLT-2 inhibitors is maintained in patients with combined AF and CKD, especially in patients with CKD stage C3B.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic kidney disease, renoprotective therapy, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, renin-angiotensin system inhibitors.

**Relationships and Activities:** none.

Listratov A. I.\* ORCID: 0000-0002-0401-1132, Napalkov D. A. ORCID: 0000-0001-6241-2711, Sokolova A. A. ORCID: 0000-0001-5938-8917, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417.

\*Corresponding author:  
alexanderlistratoff@yandex.ru

**Received:** 03/10-2025

**Revision Received:** 15/10-2025

**Accepted:** 05/02-2026

**For citation:** Listratov A. I., Napalkov D. A., Sokolova A. A., Fomin V. V. Nephroprotective effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(5):4629. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4629. EDN: CCEEIT

ДИ — доверительный интервал, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС — ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, КК — клиренс креатинина, ОПП — острое повреждение почек, РКИ — рандомизированные клинические исследования, С1-С5 — стадии хронической болезни почек, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТПН — терминальная стадия почечной недостаточности, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, CKD-EPI—Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, DAPA-CKD — Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП) приводит к дальнейшему снижению функции почек.
- Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа являются новой группой препаратов с доказанным нефропротективным действием и рекомендованы к применению у пациентов с ХБП.

#### Что добавляют результаты исследования?

- При сочетании ФП и ХБП ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа обладают более выраженным нефропротективным действием у пациентов с ХБП С3В стадии.
- Для положительного влияния препаратов данной группы на функцию почек у пациентов с ФП необходима их комбинация с препаратами из группы ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The combination of atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) leads to a further decline in kidney function.
- Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are a new class of drugs with proven nephroprotective action and are recommended for use in patients with CKD.

#### What might this study add?

- In patients with a combination of AF and CKD, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have a more pronounced nephroprotective effect in patients with stage C3B CKD.
- To achieve a positive effect on kidney function in patients with AF, these drugs must be combined with renin-angiotensin system inhibitors.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [1]. Согласно имеющимся данным, к 2020г в мире число пациентов, страдающих данным заболеванием, достигло 50 млн человек и в дальнейшем эта цифра будет только возрастать [2, 3].

Одним из важнейших коморбидных заболеваний при ФП является хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП представляет собой нарушение структуры или функции почек, которое присутствует в течение как минимум 3 мес. и имеет негативные

последствия для здоровья<sup>1</sup>. Согласно литературным данным, число людей, страдающих ХБП, оценивается в 843,6 млн человек [4].

Пациенты с ХБП имеют повышенный сердечно-сосудистый риск, который проявляется в т.ч. высокой распространенностью ФП [5]. Данное нарушение ритма, в свою очередь, приводит к дальнейшему снижению почечной функции [6, 7].

<sup>1</sup> Национальная Ассоциация нефрологов. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации 2024. Доступ по ссылке [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3).

Таблица 1

## Спецификации модели с оценками параметров взаимодействия

Формула модели	AIC	Время:иНГЛТ-2	SE	95% ДИ	p
СКФ ~ иНГЛТ-2 + Время + Время:иНГЛТ-2 + (1+Время   patient_id)	1759,85	0,679	0,194	0,299; 1,059	0,001
+ Пол	1758,92	0,679	0,194	0,299; 1,059	0,001
+ Возраст	1757,98	0,671	0,193	0,301; 1,057	0,001
+ Возраст + иРАС	1749,23	0,556	0,179	0,205; 0,907	0,002
+ Мочевая кислота + Альбумин + Метформин + Другие пероральные сахароснижающие препараты + Инсулин + СД2 + Время:Возраст					
стадия ХБП ~ иНГЛТ-2 + Время + Время:иНГЛТ-2 + (1   patient_id)	473,11	-0,139	0,055	-0,247; -0,031	0,011
+ Пол	474,5	-0,140	0,055	-0,248; -0,032	0,011
+ Возраст	461,5	-0,141	0,055	-0,249; -0,033	0,01
+ Возраст	434,88	-0,126	0,057	-0,238; -0,014	0,027
+ Мочевая кислота (мкмоль/л) + Пол + Триглицериды (ммоль/л) + Другие пероральные сахароснижающие препараты + Альбумин (г/л) + иНГЛТ-2 + иАПФ					

Примечание: ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС — ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, AIC — Akaike information criterion (информационный критерий Акаике), SE — standard error (стандартная ошибка).

Важнейшим компонентом ведения пациентов с ХБП является антигипертензивная терапия с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина [8]. Еще одним важнейшим компонентом нефропротективной терапии являются ингибиторы синтеза холестерина — статины [9]. Эти препараты снижают, но все же не полностью устраняют риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и снижения почечной функции у пациентов с ХБП [10]. Таким образом, в настоящее время существует острая потребность в изучении новых классов препаратов, обладающих нефропротективными свойствами.

Такой новой группой препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Однако в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) нефропротективный эффект у пациентов с ФП не изучался [11, 12].

Таким образом, цель исследования — оценка нефропротективной терапии, в т.ч. влияния иНГЛТ-2 на функцию почек, у пациентов с сочетанием ФП и ХБП, в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

Проведено когортное сравнительное нерандомизированное исследование в параллельных группах. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 22-22 от 03.11.2022). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов в исследование осуществлялся с ноября 2022г по ноябрь 2023г. В исследование были включены пациенты с ФП и сопутствующей ХБП стадии С3-С4. Критериями невключения пациентов в исследование являлись: возраст <18 лет, период лактации и/или беременность, обратимые причины ФП, терминальная почечная недостаточность (ТПН) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, клинически значимое активное кровотечение на момент включения пациента в исследование, наличие тяжелой сопутствующей патологии, такой, как декомпенсированный сахарный диабет 2 типа (СД2), неконтролируемая артериальная гипертензия и др. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: невыполнение протокола исследования, отказ от участия в данном исследовании, наступление беременности.

С пациентами обсуждалась целесообразность назначения препарата из группы иНГЛТ-2 в соответствии с современными рекомендациями для больных ХБП. При согласии пациента ему назначались иНГЛТ-2. Повторные визиты в клинику осуществлялись каждые 3-6 мес. Во время данных визитов проводилась оценка почечной функции, а также анализ таких конечных точек, как снижение СКФ ≥20%, удвоение уровня креатинина и развитие острого повреждения почек (ОПП), определяемого как повышение креатинина на ≥26,5 мкмоль/л в течение 48 ч, или повышение до ≥1,5 раз по сравнению

Таблица 2

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Всего (n=100)	Группа иНГЛТ-2 (n=47)	Группа без иНГЛТ-2 (n=53)	p
Женский пол, n (%)	56 (56)	21 (37,5)	35 (62,5)	0,052
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	75 [69,8; 81]	73 [68; 81]	76 [71; 81]	0,427
<b>ХБП</b>				
ХБП С3А, n (%)	59 (59)	22 (37,3)	37 (62,7)	0,112
ХБП С3В, n (%)	39 (39)	23 (59)	16 (41)	0,112
ХБП С4, n (%)	2 (2)	2 (100)	0 (0)	0,112
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]	49,9 [42,9; 56,1]	47,3 [38,7; 53,7]	53,9 [46; 57]	0,002
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	113,7 [96; 132,4]	131 [113,5; 141,5]	108 [94; 117]	<0,001
КК по Кокрофту-Голту, мл/мин, Ме [Q25; Q75]	55 [43; 65]	52 [43; 66]	56 [42; 64]	0,735
<b>Форма ФП, n (%)</b>				
Впервые выявленная ФП	4 (4)	1 (25)	3 (75 (32,6))	0,344
Пароксизмальная форма ФП	50 (50)	21 (42)	29 (58)	0,344
Персистирующая форма ФП	12 (12)	5 (41,7)	7 (58,3)	0,344
Постоянная форма ФП	34 (34)	20 (58,8)	14 (41,2)	0,344
<b>Сопутствующая патология, n (%)</b>				
АГ	94 (94)	43 (45,7)	51 (54,3)	0,566
ХСН	66 (66)	36 (54,5)	30 (45,5)	0,058
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	47 (47)	26 (55,3)	21 (44,7)	0,171
СД2	46 (46)	29 (63)	17 (37)	0,006
ИБС	38 (38)	21 (55,3)	17 (44,7)	0,276
<b>Медикаментозная терапия, n (%)</b>				
иРАС	86 (86)	36 (41,2)	50 (58,8)	0,013
БРА	52 (52)	23 (44,2)	29 (55,8)	0,706
иАПФ	26 (26)	7 (26,9)	19 (73,1)	0,031
АРНИ	8 (8)	6 (75)	2 (25)	0,199
Статины	100 (100)	47 (47)	53 (53)	0,039
<b>Антикоагулянтная терапия, n (%)</b>				
Апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут.	9 (9)	5 (55,6)	4 (44,4)	0,85
Апиксабан 5 мг 2 раза/сут.	39 (39)	18 (46,2)	21 (53,8)	1
Ривароксабан 15 мг/сут.	14 (14)	9 (64,3)	5 (35,7)	0,268
Ривароксабан 20 мг/сут.	21 (21)	5 (23,8)	16 (76,2)	0,032
Дабигатран 110 мг 2 раза/сут.	5 (5)	3 (60)	2 (40)	0,89
Дабигатран 150 мг 2 раза/сут.	12 (12)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,596

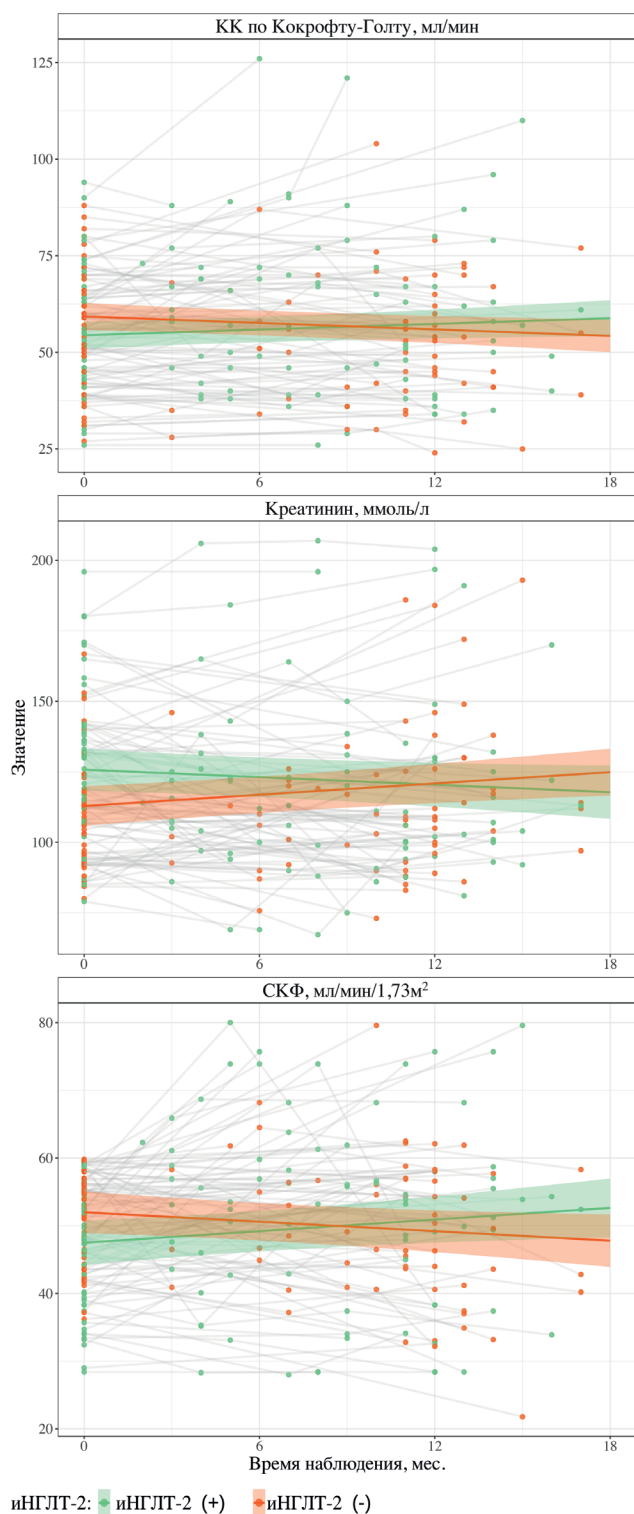
Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС — ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, КК — клиренс креатинина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

с исходным уровнем в течение предшествующих 7 дней, или снижение объема мочи <0,5 мл/кг/ч за 6 ч<sup>1</sup>.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием языка для статистического программирования R (версия 4.2.2). Для статистического моделирования динамики показателей почек и тестирования гипотезы о различии динамики в группах в зависимости от приема иНГЛТ-2 были использованы регрессионные модели со смешанными эффектами [13]. В настоящей работе оценивали динамику показателей фильтрационной функции почек (уровень креатинина, СКФ по СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), клиренс креатинина (КК) по Кокрофту-Голту). Также оценивали динамику функции почек с поправкой на возраст,

уровень мочевины, уровень альбумина, прием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), наличие СД2, прием пероральных сахароснижающих препаратов (помимо иНГЛТ-2) и инсулина.

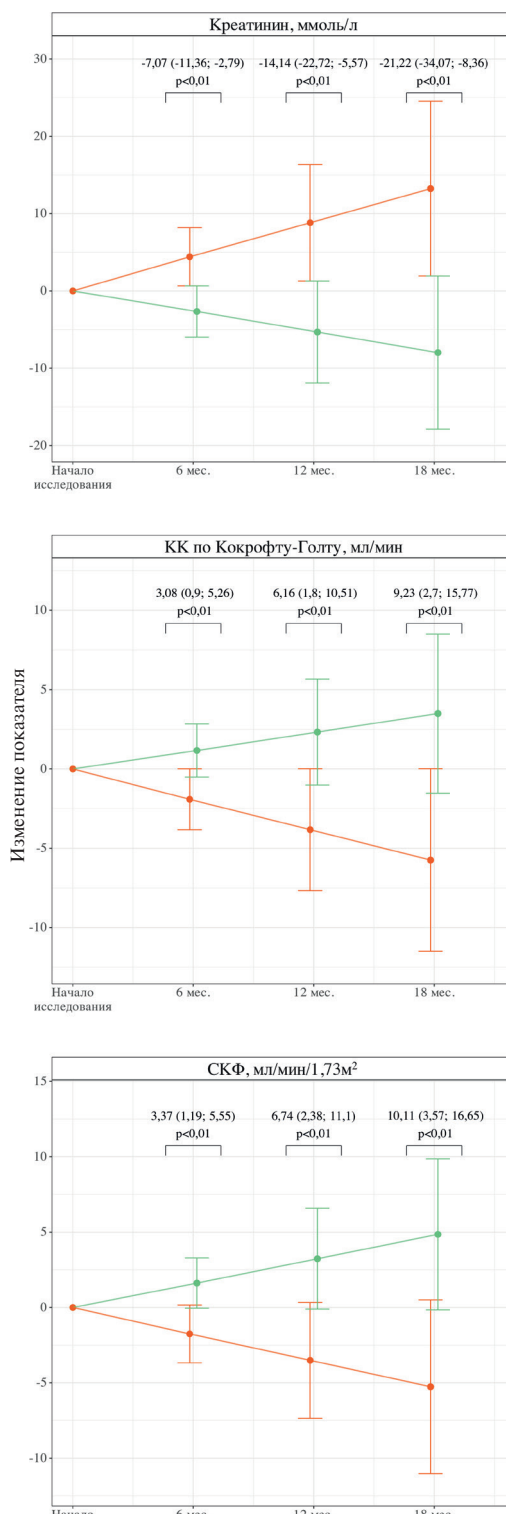
Для реализации моделей смешанных эффектов динамики данных показателей была использована функция lmer из библиотеки 'lme4' в R [14]. Необходимость включения случайных эффектов определялась в рамках пошагового алгоритма исключения (backward elimination), реализованного для этого класса моделей в пакете lmerTest (ver. 3.1-3, функция 'step'). Процедура пошагового отбора также применялась, чтобы решить проблему влияния на зависимую переменную других показателей, по которым не сбалансированы группы терапии.



иНГЛТ-2: ■ иНГЛТ-2 (+) ■ иНГЛТ-2 (-)

Рис. 1 Динамика показателей фильтрационной функции почек с линейными трендами 95% ДИ.

Примечание: показатели получены на основе оценок рассматриваемой модели в группах терапии и контроля; точками отражены исходные измерения; измерения в пределах каждого пациента соединены серой линией и отражают индивидуальную динамику, которая учитывалась при реализации моделей смешанных эффектов; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КК — клиренс креатинина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



иНГЛТ-2  
 ● (+)  
 ● (-)

Рис. 2 Показатели функции почек в динамике.

Примечание: скорректировано для возраста, уровня мочевой кислоты, уровня альбумина, приема иРАС, наличия СД2, приема пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС — ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, КК — клиренс креатинина, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 3

Оценка динамики фильтрационной функции почек в зависимости от исходной стадии ХБП

Исходная стадия ХБП	Показатель	Начало исследования, Ме [Q25; Q75]	Последний визит, Ме [Q25; Q75]	Среднее разностей показателей, М±SD	p
С3А	Креатинин, ммоль/л	103,75 [92,32; 118,7]	102,9 [92,75; 120,5]	-0,22±19,24	0,96
С3В		132 [115,6; 147]	120,1 [106; 138,25]	-8,69±21,2	0,02
С4		175,12 [170,06; 180,19]	159,52 [154,26; 164,79]	-15,6±0,57	0,02
С3А	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55,3 [52,13; 58]	55,25 [49,35; 59,57]	0,96±11,15	0,48
С3В		41,9 [37,85; 44,25]	44,5 [35,55; 53,7]	4,33±10,51	0,01
С4		28,7 [28,55; 28,85]	30,5 [29,45; 31,55]	1,8±2,55	0,5
С3А	КК по Кокрофту-Голту, мл/мин	60 [51,75; 70]	57,5 [50; 70,5]	-0,42±9,76	0,75
С3В		43 [38,5; 55,5]	45 [37; 58]	2,91±9,53	0,06
С4		28,5 [27,25; 29,75]	30 [28; 32]	1,5±2,12	0,5

Примечание: КК — клиренс креатинина, С3А–С4 — стадии ХБП, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, М±SD — среднее арифметическое ± стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

В процедуре отбора были рассмотрены все клинически значимые ковариаты.

Итоговая спецификация модели смешанных эффектов для динамики СКФ:

СКФ ~ Время + иНГЛТ-2 + Время:иНГЛТ-2 + Возраст + иРАС + Мочевая кислота + Альбумин + Метформин + Другие пероральные сахароснижающие препараты + Инсулин + СД2 + Время:Возраст + (1 + Время | patient\_id), где СКФ — зависимая переменная, средняя оценка СКФ, Время — параметр времени (изменение СКФ в группе контроля за 1 мес.), иНГЛТ-2 — оценивает исходную разницу в СКФ между группами терапии и контроля, Время:иНГЛТ-2 — параметр взаимодействия (размер эффекта). Оценивает влияние иНГЛТ-2 на динамику СКФ, (1 + Время | patient\_id) — параметры случайных эффектов (учитывают особенности динамики повторных наблюдений для каждого пациента). Другие ковариаты иРАС + Мочевая кислота + Альбумин + Метформин + Другие пероральные сахароснижающие препараты + Инсулин + СД2 + Время:Возраст. Для тестирования гипотезы о том, что динамика СКФ различается в сравниваемых группах, в модель был включён параметр взаимодействия группы терапии со временем Время:иНГЛТ-2. Оценку этого параметра можно рассматривать как показатель эффекта терапии. Его клиническое значение — разница в изменении СКФ между группами за единицу времени (за 1 мес.).

Аналогичные спецификации модели были использованы для КК по Кокрофту-Голту и для креатинина.

Для анализа динамики стадий ХБП была использована порядковая регрессионная модель со смешанными эффектами, полученная с помощью функции `stmm` из библиотеки 'ordinal' в R. В качестве зависимой переменной в модели порядковой регрессии рассматривалась степень ХБП, упорядоченная следующим образом: С2, С3А, С3В, С4, где С2 считался наименьшим рангом. Спецификация модели была определена по логике, описанной выше для моделей, где зависимая переменная — количественный показатель.

Итоговая спецификация порядковой регрессии смешанных эффектов для динамики стадий ХБП:

Стадия ХБП ~ Время (мес.) + Возраст (лет) + Мочевая кислота (ммоль/л) + Пол + Триглицериды (ммоль/л) + Другие пероральные сахароснижающие препараты + Альбумин (г/л) + иНГЛТ-2 + иРАС + Время (мес.):Возраст (лет) + Время:иНГЛТ + (1 | id).

Чтобы продемонстрировать, что стандартная ошибка коэффициента взаимодействия не занижена в результате пошагового отбора, было проведено сравнение итоговой спецификации модели с более простыми моделями (таблица 1).

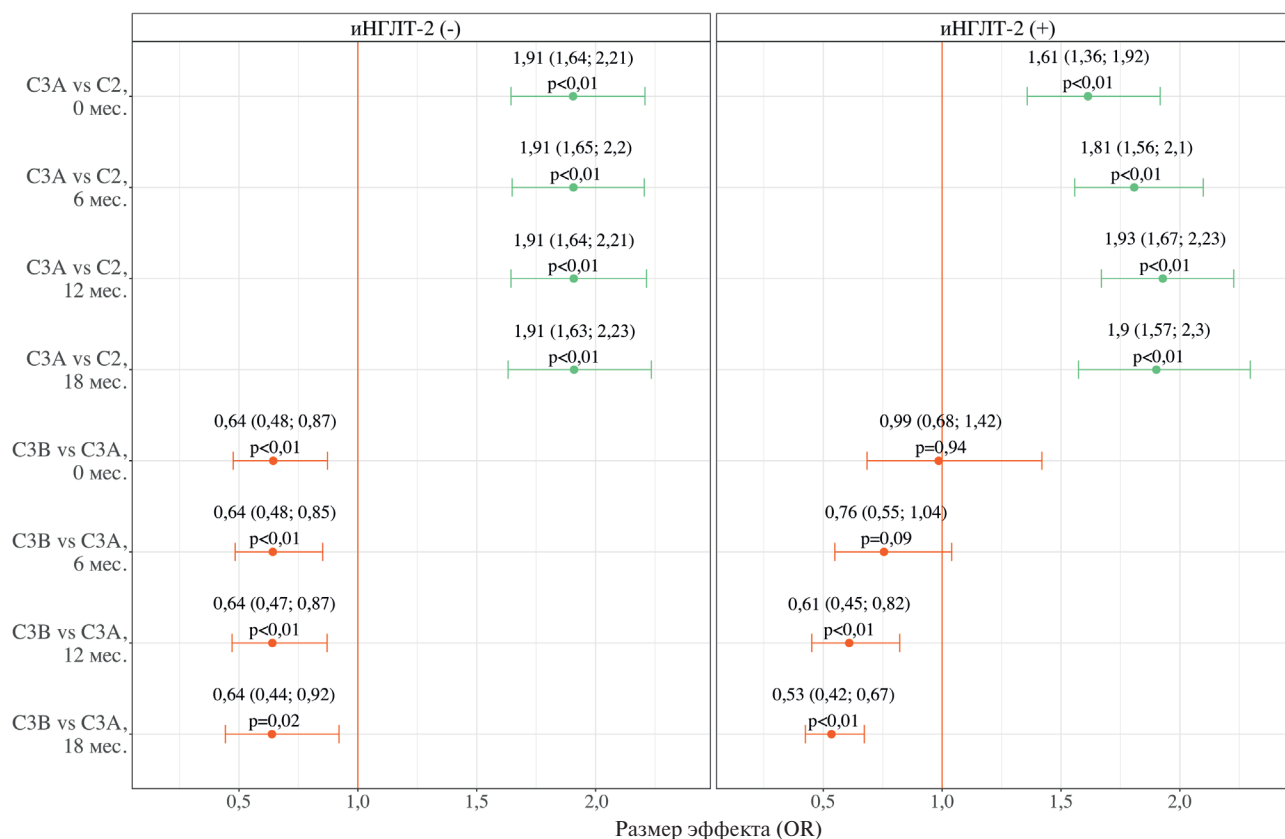
На основе оценок параметров моделей с использованием функций библиотеки 'emmeans' (функции `emmeans`, `contrast`, `eff_size`) в R были получены оценки динамики для интересующих групп во времени, а также размер клинического эффекта: разница средних изменений для показателей фильтрационной функции почек и OR (odds ratio, отношение шансов) для стадий ХБП<sup>2</sup>. Статистически значимыми результатами считались результаты с  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всего в исследование было включено 100 пациентов (таблица 2); 47 человек согласились принимать препараты из группы иНГЛТ-2, а 53 человека отказались. Срок наблюдения за пациентами составил 18 мес. За время наблюдения выбыло 3 (3%) пациента. Они вошли в анализ по исходным показателям, однако в дальнейшем анализ динамики изменения почечной функции проводился по оставшимся 97 пациентам.

В среднем наблюдалось снижение креатинина на 1,102 ммоль/л/мес. в группе пациентов, принимавших иНГЛТ-2 относительно группы контроля (иНГЛТ:Время = -1,102, 95% доверительный интервал (ДИ): -1,853; -0,551) (рисунок 1). Через 18 мес. уровень креатинина в группе иНГЛТ-2 был на 21,2 (95% ДИ: -34,1; -8,4) ммоль/л ниже, чем в группе пациентов, не получающих данную терапию. Наблюдалось повышение СКФ на 0,56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/мес. в группе пациентов, принимавших иНГЛТ-2, относительно группы контроля (иНГЛТ:Время = 0,56, 95% ДИ: 0,205; 0,907). Через

<sup>2</sup> Lenth R (2024). emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package version 1.10.5 Доступ по ссылке: <https://rvinth.github.io/emmeans>.



Оценка эффекта:  
 ● C3A vs C2  
 ● C3B vs C3A

Рис. 3 Динамика OR для стадий ХБП.

Примечание: скорректировано на возможное влияние таких факторов, как возраст, пол, уровень мочевой кислоты, триглицеридов и альбумина, прием прочих пероральных гипогликемических препаратов. С2–С4 — стадии ХБП, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, OR — odds ratio (отношение шансов). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Рис. 4 Структура гемorragических осложнений.

18 мес. в группе иНГЛТ-2 СКФ в среднем был на 10,1 (95% ДИ: 3,6; 16,7) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выше, чем в контрольной группе (p<0,01) (рисунок 2).

Показатели функции почек в динамике в зависимости от исходной стадии ХБП статистически значимо улучшились в подгруппе пациентов, исходно имевших 3В стадию ХБП (таблица 3).

Для оценки влияния иНГЛТ-2 на функцию почек изучали динамику перехода ХБП из одной стадии в другую (рисунок 3).

Показатели функции почек также анализировались в зависимости от наличия СД2. Статистически значимой разницы как в исходных показателях, так и в динамике креатинина, СКФ и КК по Кокрофту-Голту в зависимости от наличия СД2 выявлено не было.

Далее была проанализирована динамика показателей функции почек в зависимости от приема иНГЛТ-2 в подгруппе пациентов, не принимавших иРАС (n=14). Статистически значимой разницы в динамике показателей функции почек в зависимости от приема иНГЛТ-2 получено не было.

За время исследования у пациентов не наблюдалось удвоения уровня креатинина и развития ОПП. По частоте случаев снижения СКФ ≥20% различий между группами не выявлено — 10,9% в группе пациентов, принимающих иНГЛТ-2, и 25,5% в контрольной группе (p=0,112).

В исследовании были проанализированы геморрагические осложнения, развившиеся на фо-

не проводимой антикоагулянтной терапии (рисунков 4). При анализе тромбоемболических осложнений оказалось, что у 1 пациента был зарегистрирован инфаркт головного мозга, неуточненный подтип.

## Обсуждение

Проблема ХБП является чрезвычайно актуальной во всем мире [4]. Распространенность данного заболевания является высокой в том числе и в России<sup>1</sup>. Одним из наиболее важных заболеваний, связанных с ХБП, является ФП [15]. В связи с этим чрезвычайно актуальным является использование новых классов препаратов, обладающих нефропротективным действием, таких, как иНГЛТ-2, а также изучение их действия у пациентов с ФП, в т.ч. в российской популяции.

Результаты настоящего исследования имеют некоторые различия с данными, полученными в РКИ DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) [12]. Вероятно, основной причиной данных различий послужило то, что пациенты, включенные в исследование DAPA-CKD, не различались между собой по клинико-эпидемиологическим характеристикам. Пациенты, включенные в настоящее исследование и имевшие одно или несколько показаний к терапии иНГЛТ-2, самостоятельно принимали решение о приеме данного препарата. Средняя СКФ в настоящей работе была выше — 53,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов, не принимавших иНГЛТ-2 и 47,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в основной группе ( $p=0,002$ ), в то время как в исследовании DAPA-CKD значения СКФ составляли 43 и 43,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Частота ХБП СЗВ в настоящем исследовании составляла 30,2 и 48,9%, у пациентов контрольной группы и у принимавших терапию, соответственно, а в исследовании DAPA-CKD — 42,7 и 45,5%. В настоящее исследование включались только пациенты с ФП; всем без исключения пациентам были назначены статины, в то время как в результатах работы [12] не указаны данные отдельно для пациентов с ФП, а статины были назначены лишь 65% пациентов.

СД2 является существенным фактором риска снижения функции почек. При анализе влияния СД2 на показатели фильтрационной функции почек, как исходно, так и в динамике не наблюдалось различия между данными показателями. Возможно, это обусловлено нефропротективной терапией, в т.ч. действием иНГЛТ-2. Согласно исследованию DAPA-CKD, для первичной конечной точки (устойчивое снижение СКФ  $\geq 50\%$ , ТПН или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) HR (hazard ratio, отношение рисков) составило 0,64 (95% ДИ: 0,52; 0,79) для пациентов с СД2 и 0,5 (95% ДИ: 0,35; 0,72) для пациентов без СД2. Таким образом, нефропротективное действие

иНГЛТ-2 проявлялось независимо от наличия или отсутствия СД2 [12].

Полученные в настоящем исследовании результаты по динамике СКФ являются более выраженными, чем в исследовании DAPA-CKD. так, по данным авторов этой работы, среднее снижение СКФ от исходного уровня за 30 мес. в группах дапаглифлозина и плацебо составило  $-2,86 \pm 0,11$  и  $-3,79 \pm 0,11$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, соответственно. Это, в свою очередь, привело к различиям между группами в 0,93 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год (95% ДИ: 0,61; 1,25) [12].

Нефропротективный эффект иНГЛТ-2 в настоящей работе также подтверждается тем, что в подгруппе пациентов, принимавших данную терапию, в динамике увеличивалась вероятность наличия стадии ХБП С3А по сравнению с ХБП С3В. Анализируя почечные исходы, Liu AYL, et al. (2022) [16] приводят данные о том, что влияние иНГЛТ-2 на прогрессирование ХБП является более выраженным у пациентов, имеющих продвинутые стадии ХБП. Согласно данному исследованию, наблюдалось статистически значимое влияние иНГЛТ-2 на прогрессирование ХБП (HR для СКФ  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 15-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составило 0,60 (95% ДИ: 0,47; 0,76) и 0,43 (95% ДИ: 0,23; 0,66), соответственно) [16].

Препараты из группы иРАС принимали большинство пациентов, включенных в РКИ, авторы которых изучали действие иНГЛТ-2 [17]. Предполагается, что действие иНГЛТ-2 требует дальнейшего ингибирования РАС для нефропротективного эффекта, еще начиная со стадии нормоальбуминурии [18]. Данные настоящего исследования касательно небольшого числа пациентов, не принимавших иРАС, сходны с метаанализом Neuen B, et al. (2019) [17]. Согласно результатам этого исследования, при анализе пациентов, включенных в РКИ и не получавших иРАС, оказалось, что группы иНГЛТ-2 и плацебо не различались по уровню риска снижения функции почек, ТПН или смерти (OR=0,71 (95% ДИ: 0,49; 1,02;  $p<0,065$ ) [17].

В настоящей работе нам не удалось наблюдать таких исходов, как удвоение уровня креатинина или развитие ОПП, а по частоте снижения СКФ  $\geq 20\%$  различий между группами в зависимости от приема иНГЛТ-2 не выявлено. Вероятнее всего, это связано с небольшим объемом выборки, и с коротким периодом наблюдения. Таким образом, для анализа влияния иНГЛТ-2 на функцию почек в настоящем исследовании мы могли оценить лишь СКФ; тем не менее, данный показатель является чрезвычайно важным, т.к. ежегодная динамика СКФ, по данным метаанализов, считается полезным суррогатным клиническим маркером прогрессирования заболевания почек [19].

**Ограничения исследования:** отсутствие оценки альбуминурии у пациентов с ХБП и отсутствие ран-

домизации при разделении пациентов на основную и контрольную группы.

## Заключение

Препараты из группы иНГЛТ-2 обладают нефропротективным эффектом при ХБП и сопутствующей ФП. При этом следует отметить, что данный

эффект наиболее выражен у пациентов со СКФ =30-49 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует диагнозу ХБП СЗВ стадии.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93-621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;34(35):2746-51. doi:10.1093/eurheartj/eh280.
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Kidney Int. 2019;96(5):1048-50. doi:10.1016/j.kint.2019.07.012.
5. Bansal N, Xie D, Sha D, et al. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. J Am Soc Nephrol. 2018;29(12):2859-69. doi:10.1681/ASN.2018050514.
6. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. Cardiovasc Res. 2021;117(4):1046-59. doi:10.1093/cvr/cvaa258.
7. Wang Y, Yang Y, He F. Insights into Concomitant Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(3):105. doi:10.31083/j.rcm2303105.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
9. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;67(6):881-92. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.016.
10. Provenzano M, De Nicola L, Pena MJ, et al. Precision Nephrology Is a Non-Negligible State of Mind in Clinical Research: Remember the Past to Face the Future. Nephron. 2020;144(10):463-78. doi:10.1159/000508983.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
13. Vonesh E, Tighiouart H, Ying J, et al. Mixed-effects models for slope-based endpoints in clinical trials of chronic kidney disease. Stat Med. 2019;38(22):4218-39. doi:10.1002/sim.8282.
14. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. J Stat Softw. 2015;67(1):1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01.
15. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. PLoS One. 2022;17(4):e0266046. doi:10.1371/journal.pone.0266046.
16. Liu AYL, Low S, Yeoh E, et al. A real-world study on SGLT2 inhibitors and diabetic kidney disease progression. Clin Kidney J. 2022;15(7):1403-14. doi:10.1093/ckj/sfac044.
17. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(11):845-54. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
18. Ishibashi T, Morita S, Furuta H, et al. Renoprotective potential of concomitant medications with SGLT2 inhibitors and renin-angiotensin system inhibitors in diabetic nephropathy without albuminuria: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2023;13(1):16373. doi:10.1038/s41598-023-43614-9.
19. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1735-45. doi:10.1681/ASN.2019010007.