

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Кафедра внутрішньої медицини**

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**КЛІНІЧНО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ**  
**ПРИЗНАЧЕННЯ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ У ХВОРИХ НА**  
**ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК І-ІІ СТАДІЇ**

**Виконав:** здобувач вищої освіти V курсу,  
3 групи фармацевтичного факультету,  
спеціальність 226 Фармація, промислова  
фармація, спеціалізація 226.01 Фармація  
денна форма здобуття вищої освіти  
ЦУРКАН Павло Євгенович

**Керівник:** професор закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини,  
доктор медичних наук,  
ЗУБ Лілія Олексіївна

**Рецензенти:** професор закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини,  
доктор медичних наук,  
ВОЛОШИНА Лариса Олександрівна  
Доцент закладу вищої освіти  
кафедри внутрішньої медицини,  
кандидат медичних наук,  
КУЛАЧЕК Вероніка Тарасівна

*До захисту допущено*  
*протокол № 25 від 28.05.2025 р.*  
*засідання кафедри внутрішньої медицини*  
*Завідувач кафедри \_\_\_\_\_ проф. Олександр ФЕДІВ*

Чернівці – 2025

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК	УМОВНИХ			
СКОРОЧЕНЬ.....	3			
ВСТУП.....	4			
Розділ	I.	ОГЛЯД		
ЛІТЕРАТУРИ.....		7		
1.1. Сучасний погляд на проблему прогресування ХХН сьогодні .....		7		
1.2. Нефропротекторна терапія: сучасні потужні кроки з дапагліфлозином..		11		
Розділ	II.	МАТЕРІАЛ	I	МЕТОДИ
ДОСЛІДЖЕННЯ.....				21
Розділ	III.	РЕЗУЛЬТАТИ		ВЛАСНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ.....				24
3.1. Характеристика стану пацієнтів на момент поступлення у відділення (за даними ретроспективного дослідження історій хвороб).....				24
3.2. Характеристика клінічного стану хворих з ХХН I та II стадій на тлі прийому дапагліфлозину (за даними ретроспективного дослідження).....				30
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....				36
ВИСНОВКИ.....				43
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....				44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....				45

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ – аденозинперетворюючий фермент;

АТ – артеріальний тиск;

АГ – артеріальна гіпертензія;

БРА – блокатори рецепторів до ангіотензину;

ГУН – гостре ушкодження нирок;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;

ДХН – діабетична хвороба нирок;

іНЗКТГ 2 - інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу;

НbA1c – глікозильований гемоглобін;

ЛЗ – лікарські засоби;

АРОL1- нефропатія при синдромі Альпорта;

НЗТ – нирково-замісна терапія;

ПГ – простагландини;

САТ – систолічний артеріальний тиск;

ССЗ – серцево-судинні захворювання;

ХГН- хронічний гломерулонефрит;

ХХН – хронічна хвороба нирок;

ЦД – цукровий діабет;

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Хронічна хвороба нирок (ХХН) на сьогоднішній день діагностується у більше як 860 (14-16%) млн. осіб, які проживають у різних куточках світу.

Ріст захворюваності на ХХН обумовлений тим, що вік населення планети стає старшим. Сучасні прогнози вказують на те, що до 2045 року ниркова летальність стане однією з п'яти головних причин смертності у населення планети, але, не дивлячись на це, діагностування ХХН і надалі зберігає недостатній рівень.

Прогресуючий перебіг ХХН пов'язують з погіршенням якості та скороченням життя таких пацієнтів. За останні 10 років збільшилась кількість пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на 42,5%.

До сьогоднішнього періоду із лікарських засобів (ЛЗ), що позитивно впливали на ниркову функцію та зберігали її, були і залишаються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) [19,49,56].

На даний час для проведення ренопротекції на першому місці знаходяться нефармакологічні методи: лікувальна дієта, збереження фізичної активності, нормальної ваги тіла, а також уникнення шкідливих звичок. Таких як паління і алкоголь.

Друге місце, яке скоро, напевно, стане першим, достойно займають інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iNЗКТГ-2), які призначають пацієнтам з наявною ШКФ > 20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> аж до початку гемодіалізу. [33,39,76].

До недавніх пір не було доказово перевірених методів лікування, які суттєво могли б впливати на результати лікування нефрологічних та кардіологічних захворювань та їх ускладнень.

Гліфлозини своєчасно почали змінювати ситуацію на краще, тим самим, запобігаючи ранньому початку діалізу, і також дані препарати допомогли знизити ризики серцево-судинної смертності. На даний час все ще залишається не визначеним повний об'єм нефрологічних зрушень, на який міг би вплинути препарат даної групи.

Таким чином, нагальною необхідністю сьогодні є проведення досліджень у цьому плані. Виходячи з вищевказаного ми визначили мету і завдання для даного нашого дослідження.

**Мета дослідження:** обґрунтувати особливості призначення дапагліфлозину у хворих на хронічну хворобу нирок I та II стадії з хронічним гломерулонефритом та діабетичною хворобою нирок.

#### **Завдання дослідження**

1. За даними історій хвороб вивчити особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок I та II стадії у хворих з наявністю хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок.
2. Оцінити за даними історій хвороб особливості 2-тижневої динаміки клініко-лабораторних показників за включення дапагліфлозину в комплексну терапію у хворих на хронічний гломерулонефрит з ХХН I та II стадії.
3. Оцінити за даними історій хвороб особливості 2-тижневої динаміки клініко-лабораторних показників за включення дапагліфлозину в комплексну терапію у хворих на діабетичну хворобу нирок з ХХН I та II стадії.

4. Обґрунтувати можливість та ефективність застосування дапагліфлозину у хворих на ХХН I та II стадії з наявністю хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок у комплексній терапії.

*Об'єкт дослідження*- хронічна хвороба нирок I та II стадії, гломерулонефрит, діабетична хвороба нирок.

*Предмет дослідження* - обґрунтування можливості та ефективності застосування дапагліфлозину у хворих на ХХН I та II стадії з наявністю хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок у комплексній терапії.

#### **Методи дослідження**

Поставлені завдання вирішені із застосуванням ретроспективної методики з оцінкою ретроспективних даних анамнезу та клініко-лабораторних показників (загальний аналіз сечі, добова протеїнурія, вміст в крові сечовини та креатиніну, глікованого гемоглобіну), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), результатів інструментальних методів дослідження (вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску) та обробка статистичних даних ретроспективного методу дослідження.

#### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше проведено оцінку ефективності дапагліфлозину у хворих з ХХН I та II стадії та проведено порівняльну характеристику впливу даного препарату за наявності хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок за даними ретроспективного дослідження.

Вперше обґрунтовано можливість та ефективність дапагліфлозину у хворих на ХХН I та II стадій з наявністю хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок за даними ретроспективного дослідження.

#### **Практичне значення отриманих результатів**

В результаті проведеного дослідження поглиблено уявлення про особливості прогресування ХХН у хворих на ХХН I та II стадій з наявністю

хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок, що дозволило обґрунтувати можливість та ефективність призначення дапагліфлозину у даних пацієнтів.

### **Структура та обсяг дослідження.**

Магістерська кваліфікаційна робота викладена на 64 сторінках комп'ютерного друку і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 118 джерел, переважна більшість зарубіжних авторів.

## Розділ I

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Сучасний погляд на проблему прогресування ХХН сьогодні.

Експертні оцінювання сьогодні, діагноз хронічної хвороби нирок (ХХН) виставляють у більш як 860 (14-15%) млн. осіб в усьому світі [1, 12, 18].

На сьогодні зростає кількість хворих на ХХН з різними стадіями.

Хронічна хвороба нирок являє собою групу патологічних ушкоджень нирок, які прямим чи непрямим способом призводять до порушень функціонування нирок та прогресуюче зниження їх фільтраційної функції. ХХН – патологічний стан, при якому функція виділення перестає нормально працювати, тобто відбувається загибель ниркових нефронів, і нирки вже не мають можливості нормально підтримувати гомеостаз. Отже, шкідливі продукти метаболізму затримуються в організмі, що спричиняє розвиток важких ускладнень [5, 8, 18].

Старіння населення також сприяє збільшенню кількості хворих на ХХН, а також при цьому зростає патологічний вплив на нирки супутніх захворювань, які часто супроводжують пацієнтів старшої вікової групи.

Існує прогноз, що до 2045 року ниркова летальність стане однією з п'яти головних причин смертності у населення планети.

Прогресуючий перебіг ХХН пов'язують з погіршенням якості та скороченням життя таких пацієнтів. За останні 10 років збільшилась кількість пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності на 42,5%.

Ще на сьогодні існують інші причини зростання захворюваності на ХХН. Так, у США менш як 50% хворих на цукровий діабет (ЦД) регулярно проходять скринінг на виявлення ХХН: визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурії, а пацієнтам з артеріальною гіпертензією

(АГ) без наявності ЦД тільки 10% пацієнтам проводиться скринінг альбумінурії [1, 28, 29, 48].

Навіть у високорозвинутих країнах світу серед причин поганої діагностики ХХН є погана обізнаність лікуючих лікарів щодо методів діагностування ХХН. І ці причини визнані головними у незадовільній якості надання медичної допомоги населенню.

На початку 2017 року проведено дослідження глобального здоров'я нирок. Дане дослідження проводилося у 125 великих країнах, які, в основному, надали відомості про здоров'я нирок майже у 93% населення усього світу. Дослідження показало, що головними перешкодами оптимального ефективного лікування нирок є причини, пов'язані з самим хворим. Це комплаєнтність та причини з боку лікуючого нефролога – обізнаність, доступ до інформації, ставлення до своєї праці [8, 16, 25, 78].

Обізнаність лікарів-нефрологів та первинної ланки щодо діагностування ХХН була визнана низькою чив край низькою, переважно такі показники були в країнах з низьким рівнем доходів та життя [1, 5, 11, 27, 44].

Сьогодні наявною є необхідність покращання навчання лікарів та доступу до інформації, якою мають володіти лікарі первинної ланки надання медичної допомоги населенню, так як переважна більшість таких фахівців мають бажання розширювати та поглиблювати свої знання, які повинні допомогти їм у виконанні їх клінічної практики. Ще однією причиною низького рівня виявлення ХХН на ранніх стадіях, а отже і втрачених можливостей лікування пацієнтів, коли профілактичні заходи та ранній старт терапії могли би мати найбільший вплив, є саме природний перебіг ХХН. Завдяки наявності функціонального ниркового резерву, ХХН на ранніх стадіях часто має безсимптомний або малосимптомний перебіг, і більшість пацієнтів не знають про її існування. Саме тому епідемію ХХН вважають «тихою епідемією» [10, 13, 42, 51, 79].

Спочатку розвитку ХХН хворі можуть не виявляти ніяких скарг чи об'єктивних симптомів. Якщо у даному випадку не почати лікування пацієнту, це спричинить швидке прогресування хронічної хвороби нирок, а також призведе до появи ускладнень з боку нирок і ССС, і в подальшому хворий досягне термінальної стадії ХХН і буде переведений для нирково-замісної терапії. Таким чином, розширення знань про розвиток та діагностику ХХН серед лікуючого персоналу та серед пацієнтів з ХХН є дуже важливим інструментом для продовження якості життя хворого та зниження ризику швидкого прогресування ХХН, що призводить до зростання смертності.

Нирка – це парний орган, який повинен виконувати багато функцій, таких як - екскреторна, ендокринна та метаболічна. У клініці, насамперед, лікар повинен визначити екскреторну функцію, показником якої є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ є найточнішим показником екскреторної функції нирок. При значному ушкодженні нирок цей показник знижується найраніше, при цьому інші ниркові функції знижуються дещо пізніше при прогресуванні ХХН [13, 16, 20, 34, 79].

Альбумінурія також є високочутливим маркером, який вказує на ушкодження нирок. Альбумінурія не залежить від ШКФ, але спричиняє високий ризик прогресуючого перебігу ХХН. Поява альбумінурії передуює початку зниження розрахункової ШКФ, і це, як правило. За наявності альбумінурії прогноз для виздоровлення та перебігу ХХН є поганим [14, 15, 16, 6, 99].

При проведенні оцінки функціонального стану нирок, альбумінурія і ШКФ є основними за новими Настановами лікування захворювань нирок (Kidney Disease: KDIGO). Дані Настанови перш за все, допоможуть покращити оцінювання функціонального стану нирок, а також прогнозувати всі ризики. Ці основні положення щодо оцінки функціонального стану нирок знайшли своє відображення не тільки в настановах KDIGO, а й у діагностичному інструменті «Раннє виявлення та

втручання у первинній медикосанітарній допомозі», розробленому спільно з міжнародним товариством нефрологів, KDIGO та Всесвіт [38, 57, 74, 79, 92].

Відповідно до оновлених Настанов Ініціативи щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: KDIGO) 2024, виділяють наступні фактори ризику ХХН:

- Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання (у тому числі серцева недостатність), передуюче гостре ураження нирок.
- Проживання у географічних регіонах з високою поширеністю ХХН (райони з ендемічною ХХН невизначеного генезу, а також з високою поширеністю APO1-асоційованої нефропатії, вплив навколишнього середовища).
- Захворювання сечостатевої системи (аномалії розвитку сечових шляхів, а також сечокам'яна хвороба).
- Системні захворювання, такі як системний червоний вовчак, васкуліти, СНІД.
- Професійні шкідливості: токсичний вплив на нирки кадмію, свинцю, ртуті, поліциклічних вуглеводів, пестицидів.
- Сімейні чи спадкові хвороби нирок: ниркова недостатність, Балканська нефропатія, спадковий нефротичний синдром, генетичні хвороби нирок, такі, як полікістоз нирок, APO1-асоційована нефропатія).
- Медикаментозні ураження нирок, радіаційний нефрит.
- Ураження нирок у вагітних (гестози), прееклампсія, еклампсія.

Отже, для проведення детальної діагностики ХХН потрібно проводити постійне дослідження хворих з груп ризику з вже виставленим діагнозом ХХН, визначаючи у них рівень ШКФ та альбумінурію. Для визначення тактики ведення пацієнтів з ХХН значну допомогу надають створені Настанови KDIGO (2024). Проведення ефективної

нефропротективної терапії попереджуватиме погіршення перебігу та прогресування ХХН при вчасному визначенні змінених показників ШКФ та альбумінурії [44, 52, 86, 89, 93].

Слід виконувати рекомендації даного документу враховувати у лікуванні та діагностиці не тільки ШКФ, але і ризик формування ниркової недостатності. Ці рекомендації є важливими також для первинної ланки медичної допомоги та суміжних спеціалістів, таких як урологи, кардіологи, ендокринологи, ревматологи. Необхідно враховувати, що при наданні хворому з ХХН вчасної спеціалізованої допомоги на ранніх етапах розвитку ниркової патології за ШКФ  $>90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, ми отримаємо дуже низький ризик формування термінальної ниркової недостатності, який становить  $<3-5\%$  у найближчі 5 років; натомість за наявності ШКФ  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> необхідність у проведенні ниркозамісної терапії збільшується у  $\geq 10\%$  пацієнтів протягом наступних двох років. Мультидисциплінарна допомога пацієнтам з ХХН може сприяти виявленню потенційних нефрологічних та урологічних захворювань, пов'язаних з виникненням нефросклерозу та прогресуванням ниркової недостатності [84, 95, 97, 111].

Оцінка ШКФ є підґрунтям, на якому базується діагностика як ХХН, так і гострого ушкодження нирок (ГУН). Діагностична оцінка має пріоритет, оскільки цей сегмент буде розширюватися найбільш швидко протягом найближчих років, що обумовлено зростаючою потребою в сучасних діагностичних приладах та інвестиціях в інфраструктуру охорони здоров'я.

## **1.2. Нефропротекторна терапія: сучасні потужні кроки з дапагліфлозином.**

До недавніх пір не було доказово перевірених методів лікування, які суттєво могли б впливати на результати лікування нефрологічних та

кардіологічних захворювань та їх ускладнень. Гліфлозини своєчасно почали змінювати ситуацію на краще, тим самим, запобігаючи ранньому початку діалізу, і також дані препарати допомогли знизити ризики серцево-судинної смертності. На даний час все ще залишається не визначеним повний об'єм нефрологічних зрушень, на який міг би вплинути препарат даної групи [3, 76].

Доведено, що компенсаторне підвищення тиску та гіперфільтрація в клубочках ниркових нефронів, які ще залишилися неушкодженими є відповіддю нирки на втрату якоїсь частини нефронів, і це не залежить від патологічних механізмів, які спричинили таку втрату (ХГН, АГ, ЦД). За рахунок такого механізму компенсації нирка підтримує свої фільтруючі властивості. Так і є, спочатку це все має здатність нормалізувати чи підвищити ШКФ. Такий механізм є надзвичайно складним і супроводжується розширенням аферентної артеріоли та звуженням еферентної артеріоли. Це відбувається шляхом тубулогломерулярного зворотного зв'язку, при чому активується ренін-ангіотензинова система нирок (РАС) [4, 5, 77, 112].

Все ж, для нирок цей механізм, хоча є компенсаторним, але не є корисним через довготривале перевантаження нефронів. Гіперфільтрація спричиняє високий тиск на капіляри ниркових клубочків і навіть сприяє фільтрації тубулотоксичних факторів, таких як альбумін, гормони росту, кінцеві продукти гліколізу. Внаслідок цього виникає потреба в додатковій енергії для того, щоб знешкодити такі продукти. Звичайно внаслідок цього може виникати гіпоксія, може погіршуватися процес автофагії, в решті решт запускається механізм окиснювального стресу, і супроводжуючі фактори - запалення і фіброз. Але з плином часу значна кількість нефронів все ж, втрачається і функція нирок погіршується. Це є основними положеннями теорії гіперфільтрації за В. Brenner (1996), які пояснили розвиток і прогресування ХХН. Якщо слідувати цій теорії, лікарські засоби, які будуть знижувати клубочковий тиск, матимуть ренопротективні властивості.

Насправді, ця теорія підтвердилася на практиці. Отже, блокатори РААС, які здатні розширювати виносну артеріолу, знижують тиск у клубочку нирки і тим самим сповільнюють прогресування ХХН [64, 79, 80, 116].

Ренопротекція сьогодні – це спершу, нефармакологічні впливи на нирки з метою ренопротекції – спеціальна адаптована дієта, оптимальна фізична активність, контроль за припиненням паління та контроль індексу маси тіла пацієнта [21, 55, 68, 114].

Другий етап ренопротекторного впливу - інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) в осіб із ШКФ >20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> аж до початку діалісної терапії. Необхідно усім хворим з ХХН не забувати про призначення блокаторів ренін-ангіотен-альдостеронової системи у максимальних дозах. Використання іНЗКТГ-2 у лікуванні хворих на ХХН сьогодні є новим, надзвичайно потужним рішенням. іНЗКТГ-2 мають здатність знижувати реабсорбцію натрію на рівні проксимальних каналців нирок і спрямовувати надходження його у щільну пляму. Цей механізм може відновлювати зворотній зв'язок в системі каналці - клубочки, а також тонізувати приносні артеріоли, знижувати внутрішньоклубочковий тиск і покращувати ШКФ [95, 105, 110].

За даними клінічних досліджень, іНЗКТГ-2 має протизапальні та антифібротичні властивості. Так, виявлено зменшення вмісту фібротичних маркерів, таких як – фібронектин-1, матриксна металопротеїназа-7), а також маркерів запалення – інтерлейкін-6, рецептор фактора некрозу пухлини-1 альфа у сироватці крові [84, 92, 113].

іНЗКТГ-2 мають здатність знижувати центральну гіперактивність симпатичної нервової системи та інактивувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему нирок. Призначення препаратів іНЗКТГ-2 здатне впливати на зниження нервової стимуляції нирок, а також на пригнічення патологічних механізмів, що викликані центральною рефлексцією. Терапія дапагліфлозином знижує рівень ангіотензину II та ангіотензиногену в сечі [97, 114, 117].

Проведене у 2020 році подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження DAPA-CKD за участю більш як 4 000 пацієнтів показало покращення стану пацієнтів при включенні 10 мг дапагліфлозину у стандартну терапію при таких захворюваннях нирок:

- діабетична хвороба нирок;
- гіпертензивна нефропатія;
- ХГН (IgA-нефропатія, ліпоїдний нефроз, фокальний сегментарний гломерулосклероз/гіаліноз, мембранозна нефропатія);
- хронічний пієлонефрит та інтерстиціальний нефрит;
- нефропатія з обструкцією;
- стеноз артерій нирок.

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) вважають найновішими лікарськими засобами, не дивлячись на те, що їх попередник з'явився ще в кінці 19 століття. Справжнім родоначальником даного класу препаратів був на той час, флоризин – речовина, яка була виділена з кори яблуні. Флоризин володіє жарознижувальними властивостями, він, навіть використовувався раніше з метою зменшення симптомів малярії. Глюкозуричну властивість флоризину винайшов німецький ендокринолог Джозеф фон Мерінг. Ним був описаний вплив флоризину на зменшення вмісту глюкози в крові. Даним вченим було припущено, що флоризин діє на рівні нирок, і наш вчений підтвердив це припущення. Це був науковець-патофізіолог Оскар Мінковський [114, 101].

Раніше було визначено, що вищевказана сполука має здатність стимулювати глюкозурію, що спричинена блокадою білків SGLT1 та SGLT2. Внаслідок того, що флоризин мав низьку селективність до SGLT, він не міг бути використаний у клініці. Саме тому науковці-фармакологи продовжили пошук нових речовин, які мали б вибірковість до SGLT2 [81, 104].

Перші гліфлозини з'явилися на фармацевтичному ринку тільки десять років тому, і перший з них був канагліфлозин. В подальшому вийшли на

ринок дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, бексагліфлозин. У них всіх спостерігається такий самий профіль як ефективності, так і безпеки. Вони всі мають низький ризик побічних ефектів, таких як гіпоглікемія, але все ж, мають [36, 74, 102].

Багатоцентрові клінічні випробування інгібіторів SGLT2 постійно підтверджували їх значну ефективність у зменшенні глікемії та глікованого гемоглобіну у хворих з ЦД. Було відзначено також позитивні неглікемічні властивості сучасних гліфлозинів. Дуже цікавими були наукові дані про зниження показників печінкового стеатозу і маси тіла пацієнтів. Надзвичайно важливим і перспективним було те, що гліфлозини демонстрували зниження систолічного АТ, мали нефропротекторні та кардіопротекторні властивості [116, 103].

За статистичними даними, найбільший відсоток розвитку термінальної ниркової недостатності виявлено у пацієнтів на діабетичну нефропатію. Більш як 50% дорослих пацієнтів на замісній терапії – це хворі на діабетичну хворобу нирок. Зв наявності діабету I типу ризик розвитку діабетичної нефропатії становить від 25-45%, II типу – 15-20% [106, 107].

Ураження серцево-судинної системи трапляється частіше у популяції з ЦД, що складає 2/3 від її загальної кількості. А коли приєднується ще й проблема з нирками (ХХН), то летальність зростає у 3 рази. Так що, ЦД та ДХН завжди ускладнюються ще й серцево-судинними подіями[96, 100] .

Постійно проводився пошук препаратів, які мали б ефективний вплив на дану коморбідну патологію, але такі препарати з'явилися тільки зараз. Це нова група препаратів - гліфлозини – лікарські засоби, які спроможні відстрочити діаліз, або, навіть, або навіть запобігти даному виду замісної терапії. а також значно зменшити відсоток випадків госпіталізації та летальність внаслідок серцево-судинних ускладнень [94, 97].

Наразі розширено список показів до застосування інгібіторів SGLT2. Наприклад, канагліфлозин було дозволено використовувати з метою зменшення ризику ДН та ускладнень з боку ССС ще в 2019 році. Пізніше

було рекомендовано до застосування інші інгібітори SGLT2, і це стало могутнім доповненням до арсеналу усіх засобів, які використовуються для лікування коморбідних станів [91].

Механізм дії гліфлозинів – інсулінонезалежний, зумовлений інгібуванням SGLT2 транспортера в проксимальних канальцях нирок, що зменшує реабсорбцію глюкози та натрію з просвіту канальця, знижує рівень глюкози в плазмі крові, підвищує екскрецію натрію та призводить до помірної дію. Гліфлозини знижують рівень глюкози в плазмі натще, а також постпрандіальну глюкозу. Однією з головних переваг гліфлозинів є незначний ризик розвитку гіпоглікемії. Це пов'язують з тим, що при їх застосуванні посилюється вироблення ендогенної глюкози та глюкагону[73].

З тих (недавніх) пір гліфлозини настільки перетворили галузі кардіології та нефрології, що деякі лікарі говорять про них уже не як про препарати для зниження глікемії, а як про клас агентів, що зменшують ризик ССЗ, які знижують рівень глюкози «як корисний побічний ефект» [56, 71].

Зменшення тиску та гіперфільтрації в клубочку розглядається також як основний механізм ренопротекторного ефекту ІНЗКТГ2, але цей ефект реалізується за рахунок тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Блокада НЗКТГ2 сприяє підвищенню концентрації натрію в первинній сечі за рахунок зменшення його реабсорбції в проксимальному канальці [51, 58].

Останні дослідження свідчать про те, що в зменшенні гіперфільтрації на тлі застосування дапагліфлозину навіть більшу роль відіграє розширення еферентної артеріоли (як і при застосуванні блокаторів РАС) за рахунок впливу аденозину на А2-рецептори гладких м'язів. Отже, блокатори РАС та ІНЗКТГ2 діють синергічно і за рахунок різних механізмів призводять до зменшення гіперфільтрації в клубочку, що лежить в основі їх ренопротекторної дії.

Окрім впливу на гемодинаміку в клубочку, іНЗКТГ2 мають низку додаткових властивостей, які пояснюють їх позитивний вплив на розвиток і прогресування ХХН. По-перше, це метаболічний зсув, який полягає в більшому використанні вільних жирних кислот (ВЖК) для виробництва енергії. Активна реабсорбція глюкози, особливо в пацієнтів із ЦД, збільшує її доступність у нирках і сприяє тому, що гліколіз стає основним джерелом енергії. Це призводить до накопичення внутрішньоклітинних ліпідів, які викликають пошкодження клітин і підсилюють розвиток фіброзу [12, 13]. Блокада реабсорбції глюкози при застосуванні іНЗКТГ2 суттєво зменшує її концентрацію в клітинах нефрона й призводить до метаболічного зсуву в бік більш енергоефективного окиснення коротколанцюгових ВЖК. Такий перехід, окрім суто енергетичної вигоди, зменшує ліпотоксичне пошкодження клітин і запобігає фіброзу [2, 33, 88].

Другим важливим механізмом є антиішемічний ефект іНЗКТГ2. Реабсорбція глюкози й натрію є досить енергозатратним процесом, який суттєво збільшує потреби кіркової речовини нирок у кисні. Енергія використовується на роботу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази для відкачування з епітеліальних клітин проксимальної частини нефрона надлишку натрію, який надходить до них разом із глюкозою [15]. Таке інтенсивне споживання кисню в проксимальному відділі нефрона зменшує його надходження до частини каналців, які знаходяться у мозковій речовині нирки, і обумовлює їх гіпоксію. Блокада НЗКТГ2 зменшує потреби нирок у кисні й поліпшує його доступність у мозковій речовині. Зменшення утворення активних форм кисню також підвищує життєздатність мозкової речовини. У цьому полягає пряма антигіпоксична дія препаратів [4, 37, 93].

Численні дослідження й метааналізи виявили сприятливий вплив іНЗКТГ2 на рівень артеріального тиску. У середньому ці препарати знижують рівень систолічного й діастолічного тиску на 3–4 і 1–2 мм рт.ст. відповідно. Як можливі механізми такого ефекту розглядають зменшення об'єму плазми, втрату ваги, кращий глікемічний контроль (у пацієнтів з

діабетом або переддіабетом), зменшення запалення й жорсткості артерій і поліпшення ендотеліальної функції. Вважається, що найбільш важливим є зменшення об'єму плазми за рахунок комбінованого (осмо- і натрійурез) діуретичного ефекту. Осмотичний діурез (за рахунок глюкозурії) може досягати 400 мл/добу, але зменшується зі зменшенням гіперглікемії. Натрійурез є помірним і здебільшого тимчасовим, як правило, не призводить до суттєвих змін концентрації електролітів у плазмі крові. Така комбінована діуретична дія на відміну від –тіазидних і петльових діуретиків сприяє перерозподілу рідини між внутрішньо- і позаклітинним, а також внутрішньо- і позасудинним просторами, що має додаткові позитивні ефекти [21, 74].

Призначення іНЗКТГ2 асоціюється також зі зниженням маркерів запалення й фіброзу.

Отже, на сьогодні серед основних механізмів ренопротекторної дії іНЗКТГ2 можна виділити наступні:

- 1) зменшення гіперфільтрації/тиску в клубочку (звуження приносячої та розширення виносячої артеріол);
- 2) метаболічний зсув у бік використання ВЖК для отримання енергії (підвищення енергоефективності та зменшення ліпотоксичного пошкодження клітин);
- 3) антигіпоксичний ефект (прямий - через зменшення потреб у кисні й опосередкований через збільшення гемоглобіну);
- 4) зниження перевантаження тиском і рідиною;
- 5) протизапальний і антифібротичний;
- 6) інші ефекти (зниження глікемії, маси тіла, рівня сечової кислоти тощо) [84, 102].

Найбільш випробуваним препаратом з цієї групи з найширшими показаннями до застосування є дапагліфлозин. Дапагліфлозин (Форксіга) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

(НЗКТГ-2), для якого зареєстровано показання щодо лікування пацієнтів із ХХН [3, 16, 77, 96].

Дапагліфлозин — синтетичний препарат, що відноситься до групи гліфлозинів. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, що призводить до зниження реабсорбції глюкози з клубочкового фільтрату в каналцях нирок, наслідком чого є збільшення виведення глюкози, а також і натрію з сечею, що призводить до зниження концентрації глюкози в крові. Дапагліфлозин не порушує нормального вироблення ендогенної глюкози в організмі, діє незалежно від вироблення та дії інсуліну, та не пригнічує інші транспортери глюкози. Препарат є високоселективним інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, та в більш ніж 1400 разів селективніше діє на котранспортер глюкози 2-го типу, ніж на натрійзалежний котранспортер глюкози 1-го типу. Одночасно дапагліфлозин збільшує виведення глюкози з організму з сечею, при цьому також підвищується виведення натрію з сечею без зниження концентрації натрію в крові. Препарат також покращує якість життя та знижує ризик серцево-судинної смерті, а також знижує частоту загострень хвороби та частоту госпіталізації хворих із хронічною серцевою недостатністю, незалежно від наявності чи відсутності цукрового діабету. При застосуванні дапагліфлозину у зв'язку з його частково сечогінним ефектом спостерігається антигіпертензивний ефект. Також при застосуванні препарату внаслідок підвищеної екскреції глюкози з сечею спостерігається зниження калоражу, наслідком чого є дозозалежне зниження ваги хворих[22].

Дапагліфлозин швидко та добре всмоктується після перорального застосування, біодоступність препарату складає 79 %. Максимальна концентрація дапагліфлозину в крові досягається протягом 2 годин. Дапагліфлозин добре (на 91 %) зв'язується з білками плазми крові. Метаболізується препарат у печінці з утворенням кількох метаболітів, які не мають цукрознижуючих властивостей. Виводиться дапагліфлозид із

організму переважно з сечею у вигляді метаболітів, частково препарат виводиться з калом. Середній період напіввиведення препарату складає 12,9 годин, та може незначно збільшуватися при порушеннях функції печінки або нирок, а також у літніх осіб [63, 87, 94] .

Дапагліфлозин випускається у вигляді таблеток по 0,005 і 0,01 г. Дапагліфлозин також випускається у вигляді комбінованих препаратів разом із саксагліптіном і метформіном.

У 2021 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) та Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — ЕМА) схвалили дапагліфлозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)  $>25$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [1, 4, 115].

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте завдяки новій терапії препаратом Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 — у значної частини дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування патології та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

## Розділ II

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реалізації поставленої мети та завдань було проаналізовано 78 історій хвороб хворих на ХХН I-II стадії, що знаходились на лікуванні у нефрологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2024-2025 рр.

Методика ретроспективного аналізу є надзвичайно виправданою тому, що цей метод дозволяє скласти всебічне уявлення про закономірності розвитку патологічного процесу, оцінюючи стан пацієнта в часі.

Ретроспективний метод дослідження – вид діагностичного аналізу, що використовує методи та результати діагностики конкретних нозологічних форм патології за обраний часовий термін та дає можливість встановити причини, шляхи прогресування патологічного процесу та прослідкувати ефективність обраного лікування.

Виконуючи нашу роботу ми аналізували анамнез, клінічні прояви, результати лабораторних та інструментальних досліджень до та після лікування з використанням в терапії дапагліфлозину. Оцінювали загальний аналіз крові, та сечі, а також сечовину, креатинін, загальний білок крові, значення добової протеїнурії, ШКФ, систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (АТ). За кількістю білка в сечі розрізняли мінімальну, помірну та значну протеїнурію при обробці аналізу на добову протеїнурію - відповідно до 1 г, від 1 до 3 г та більше 3 г.

Оцінювали також дані ультразвукового дослідження нирок, доплерографію судин нирок.

За основу брали діагноз, що був виставлений в досліджуваній історії хвороби.

Обирали для дослідження історії хвороб пацієнтів з ХХН I-II стадії, що мали хронічний гломерулонефрит (ХГН) та діабетичну хворобу нирок (ДХН) IV клінічної стадії, а також артеріальну гіпертензію (АГ) I-II ступеня.

Так, критеріями включення у дослідження були: ХХН I та II стадії з хронічним гломерулонефритом та діабетичною хворобою нирок IV стадії, артеріальна гіпертензія I-II ступеня.

Критеріями виключення були: АГ III ступеня, системні захворювання сполучної тканини, підтверджений діагноз ЦД 1-го типу, полікістозу нирок, вовчакового нефриту або васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, туберкульоз, інтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, хворі, які отримували цитотоксичну або імуносупресивну терапію або мали трансплантацію органів, в т.ч. нирки.

Ретроспективних пацієнтів було розподілено на групи дослідження: I – 36 хворих на ХХН I ст.; II група – 42 хворих на ХХН II ст. Кожну групу було розподілено на підгрупи: хворі з ХГН та хворі з діабетичною хворобою нирок ДХН. Тобто, I група (n=36) вміщувала ХГН (n=17) та ДХН (n=19); II група містила ХГН (n=19) та ДХН (n=23). Всі пацієнти приймали дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу у комплексній терапії, що проводилась згідно згідно відповідних уніфікованих протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та лікування ХГН та ДХН. Дизайн розподілу ретроспективних пацієнтів подано на рисунку 2.1.



**Рис. 2.1.** Дизайн розподілу ретроспективних пацієнтів.

Статистична обробка отриманих даних проведена на персональному комп'ютері IBM PC на базі процесора Intel Celeron 2200, з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat».

Всі цифрові показники, одержані під час досліджень, оброблялися методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента-Фішера.

Основною метою таких математичних підходів є оцінка найбільш імовірного значення необхідної величини, визначення помилки обчислення і можливості її появи.

При обчисленні статистичних величин вираховувалися: середня арифметична вибірки ( $M$ ), стандартна помилка ( $m$ ).

Достовірність різниці між показниками, які порівнювалися, визначалася з допомогою критерію Ст'юдента. За мінімальний поріг достовірності брали значення  $p < 0,05$ .

### Розділ III

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### **3.1. Характеристика стану пацієнтів на момент поступлення у відділення (за даними ретроспективного дослідження історій хвороб).**

Всім пацієнтам, за даними історій хвороб, було проведено комплекс вищевказаних (у II розділі) клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, які цікавили нас у ході виконання дослідження.

В результаті оцінювання обраних історій хвороб виявлено особливості клінічного стану пацієнтів на період поступлення в стаціонар, тобто ще до призначення дапагліфлозину.

Вікова характеристика хворих, які увійшли в дослідження наведена на рис. 3.1.1. , звідки видно, щосередній вік пацієнтів складав  $52 \pm 6,5$  років. Розподіл хворих за віковими групами здійснено згідно Американської асоціації геронтологів. Найбільшу частку склали хворі середнього віку.

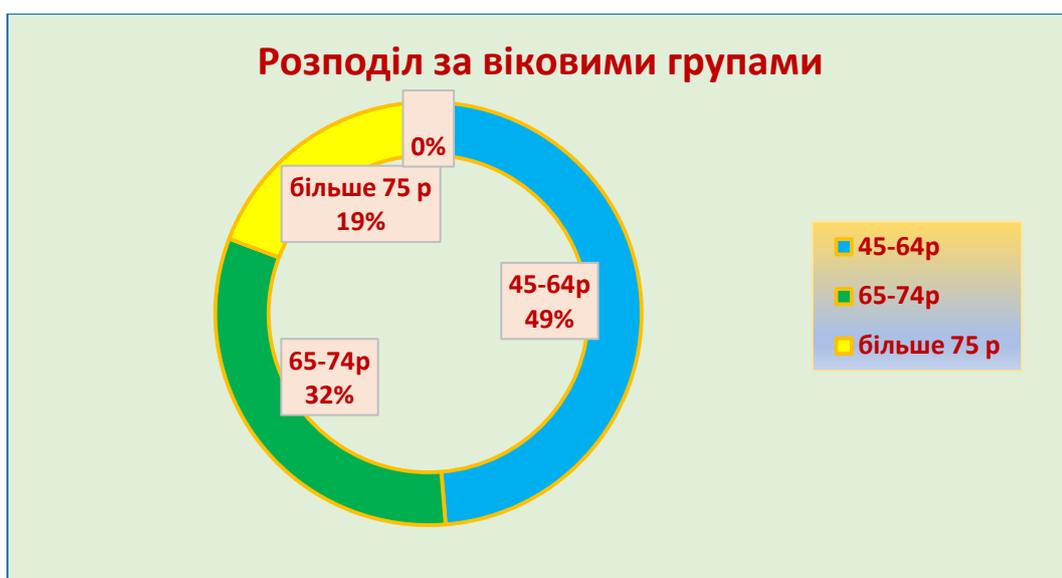


Рис. 3.1.1. Розподіл хворих за віковими групами.

Отже, як видно з рисунка 3.1.1., з 78 пацієнтів 49% склали особи середнього віку, 32% - особи раннього періоду старості (за характеристиками вікових груп класифікації геронтологів), а лише 19% склали найстарша вікова група – хворі похилого віку.

З клінічних показників ми оцінювали масу тіла хворого, набряки, САТ та ДАТ, також було оцінено лабораторні показники – глюкоза крові натще, глікозильований гемоглобін, креатинін крові, добова протеїнурія, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

З таблиці 3.1.1. видно розподіл клініко-лабораторних симптомів в досліджуваних ретроспективних пацієнтів.

Таблиця 3.1.1

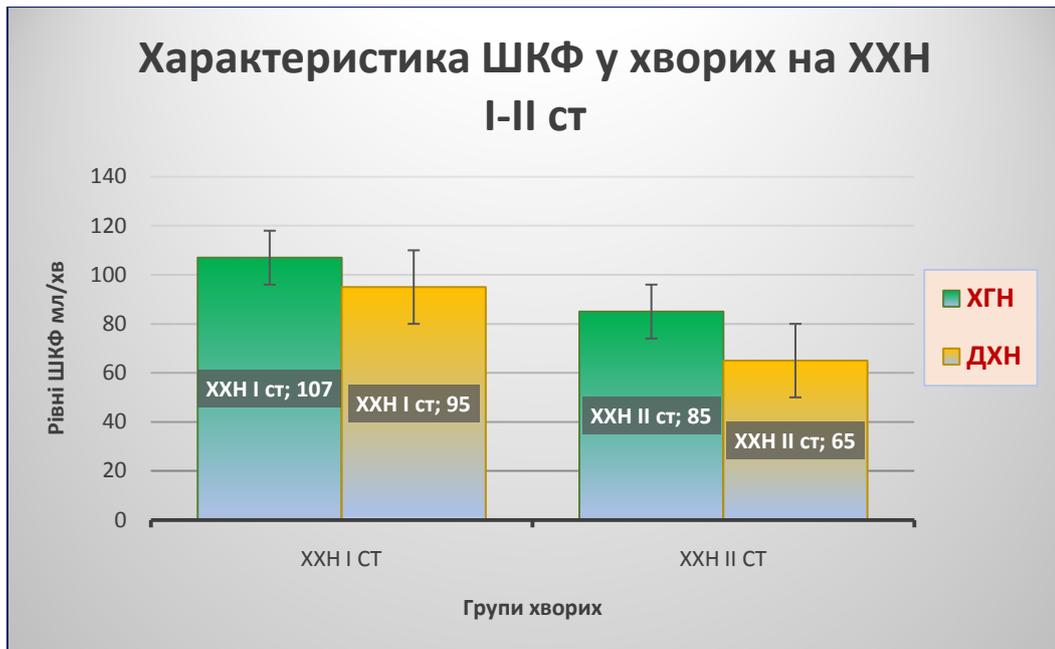
Клініко-лабораторна характеристика хворих на ХХН I-II стадій, (n, %)

Параметри	Кількість хворих	
	абс.	%*
Всього хворих	78	100,00
Протеїнурія < 1	9	11,52

(г/добу)	1-2	52	66,67
	>3	17	21,81
ДАТ (мм рт.ст.)	< 90	22	28,21
	90-100	51	65,38
	> 100	5	6,41
САТ (мм рт.ст.)	< 140	7	8,98
	140-160	59	75,64
	> 160	12	15,38

Отже, найбільша частка хворих мала добову протеїнурію у межах 1 – 2 г/добу (66,67%). ДАТ у більшості ретроспективних пацієнтів складав 90 - 100 мм.рт.ст. (65,38%), а САТ був у межах 140 – 160 мм.рт.ст. у переважної частини хворих (75,64%).

Вихідний рівень ШКФ за даними історій хвороб, знаходилася у межах ХХН I та II стадій, що відповідно складало у пацієнтів з ХХН I ст –  $105,76 \pm 9,5$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$  площі поверхні тіла. У хворих з ХХН II стадії відповідно –  $69,5 \pm 10,5$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$  площі поверхні тіла, що дещо відрізнялося у підгрупах (рис. 3.1.2).



**Рис. 3.1.2.** Характеристика рівнів ШКФ у пацієнтів з ХХН I та II стадій з розподілом у підгрупах при поступленні в стаціонар.

З рисунка видно, що рівень ШКФ у хворих на ХХН I стадії дещо відрізняється у підгрупах з тенденцією до зниження у підгрупі з ДХН -  $95,2 \pm 5,2$  мл/хв проти хворих з ХГН ( $107,5 \pm 5,5$  мл/хв) ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція спостерігалася у хворих з ХХН II стадії у підгрупі з ХГН -  $85,5 \pm 5,3$  мл/хв проти даних пацієнтів з ДХН -  $65,1 \pm 5,2$  мл/хв) ( $p < 0,05$ ).

Характеристика вмісту креатиніну плазми крові продемонструвала схожі по суті результати (рис. 3.1.3).

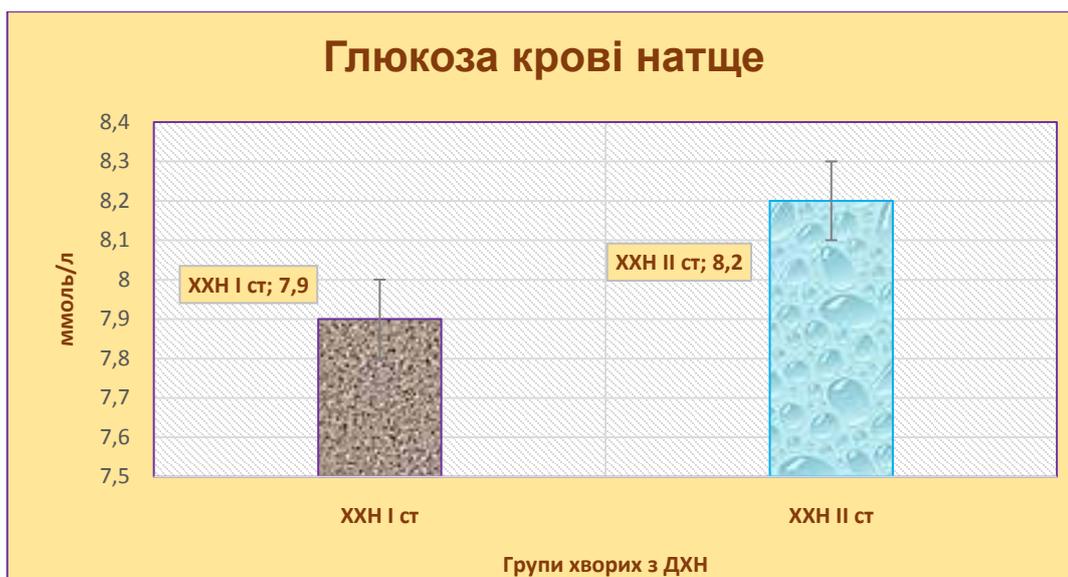
Так, рівень креатиніну плазми крові у хворих на ХХН I стадії відрізнявся у підгрупах з тенденцією до зростання у підгрупі з ДХН ( $80,8 \pm 6,5$  мкмоль/л) проти хворих з ХГН -  $64,3 \pm 5,8$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.1.3.** Характеристика вмісту креатиніну крові у хворих на ХХН I та II стадій при поступленні в стаціонар.

Така ж ситуація спостерігалася у хворих з ХХН II стадії у підгрупі з ДХН -  $118,7 \pm 7,3$  мкмоль/л проти даних пацієнтів з ХГН -  $105,8 \pm 6,2$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ДХН також було оцінено глюкозу крові натще (рис. 3.1.4).



**Рис. 3.1.4.** Глюкоза крові натще у хворих на ДХН при поступленні в стаціонар.

З рисунка видно деяке підвищення рівня глюкози натще у хворих з ХХН II ст., але ця тенденція не була вірогідною ( $7,9 \pm 1,4$  ммоль/л у хворих з ХХН I ст. проти  $8,2 \pm 1,9$  ммоль/л у хворих з ХХН II ст.) ( $p > 0,05$ ).

Також нами було оцінено рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у наших ретроспективних пацієнтів, що подано на рис. 3.1.5.



**Рис. 3.1.5.** Характеристика рівнів глікозильованого гемоглобіну у хворих з ДХН при поступленні в стаціонар.

З рисунка можна побачити, що рівні HbA1c дещо відрізняються та мають тенденцію до зростання у групі хворих з ХХН II ст. ( $8,6 \pm 1,2$  % у хворих з ХХН I ст. проти  $8,8 \pm 1,1$ % у пацієнтів з ХХН II ст.), але достовірності значень показників не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

Отже, підсумовуючи оцінку вихідних даних пацієнтів (за даними історій хвороб) можна відзначити:

- Основну масу досліджуваних нами ретроспективних пацієнтів склали хворі середньої вікової групи ( $49\%$  від загальної кількості досліджених).

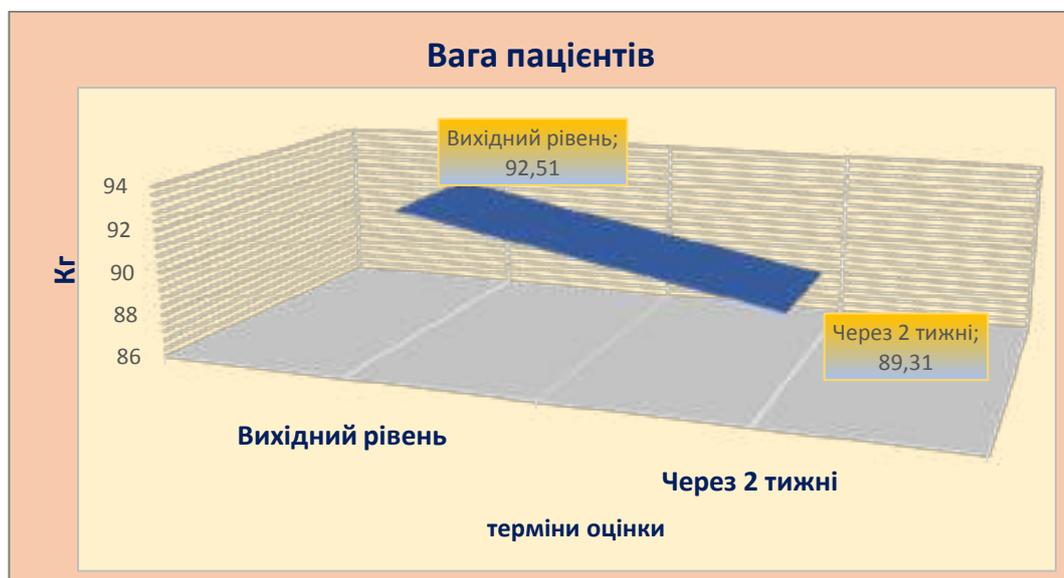
- найбільша частка досліджених ретроспективних хворих мала добову протеїнурію у межах 1-2 г/добу (66,67%).
- ДАТ у більшості ретроспективних пацієнтів складав 90 -100 мм.рт.ст. (65,38%), а САТ був у межах 140 – 160 мм.рт.ст. у переважної частини хворих (75,64%).
- Рівні ШКФ та креатиніну були підвищені відповідно до стадії недостатності ниркової функції і вірогідно відрізнялися у підгрупах в межах основних груп, що показало зниження ШКФ та зростання рівня креатиніну у хворих з ДХН проти відповідних показників хворих з ХГН ( $p < 0,05$ ).
- Значення показників глюкози крові натще та HbA1c були підвищеними, але не відрізнялися у підгрупах в межах основних груп ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Характеристика клінічного стану хворих з ХХН І та ІІ стадій на тлі прийому дапагліфлозину (за даними ретроспективного дослідження)

Контроль клінічних та лабораторних показників у ретроспективних пацієнтів оцінювали через 2 тижні прийому дапагліфлозину згідно даних історій хвороб пацієнтів.

В результаті вивчення досліджуваних даних ми виявили динаміку клінічних і лабораторних показників.

Перш за все, варто уваги те, що нами виявлено показники ваги пацієнтів, яка знизилась, особливо у пацієнтів на ДХН, які мали надмірну суху вагу (без набряків). Зафіксовано зниження ваги у хворих на  $3,2 \pm 0,5$  кг за 2 тижні під впливом лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг/добу (рис. 3.2.1).

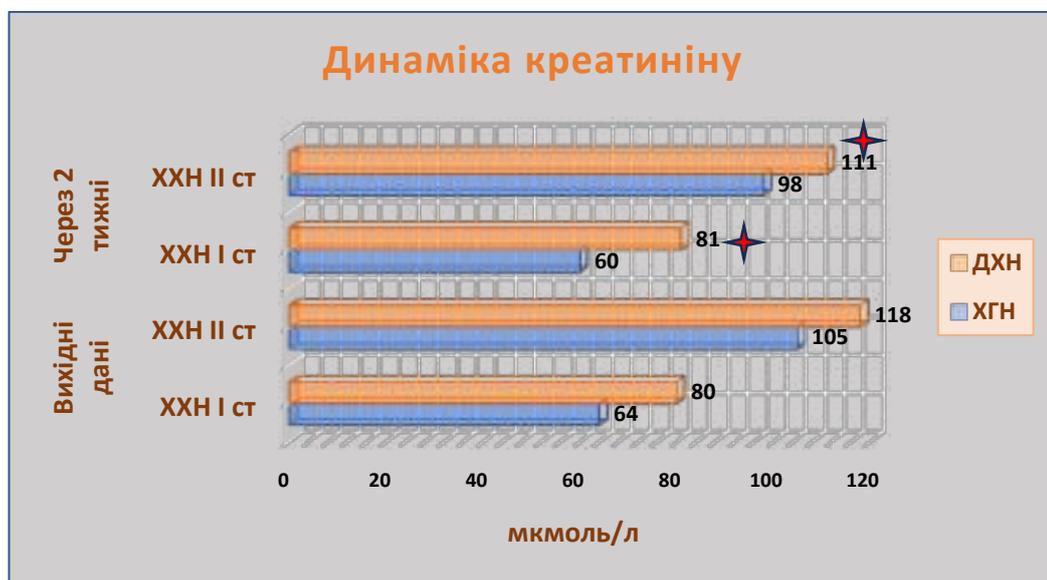


**Рис. 3.2.1.** Динаміка ваги хворих через 2 тижні терапії з дапагліфлозином.

Тобто, як видно з рисунка, у пацієнтів з надмірною сухою вагою

відбулося її зниження відповідно з  $92,51 \pm 0,51$  кг до  $89,31 \pm 0,52$  кг і динаміка була вірогідною ( $p < 0,05$ ). Цікаво, що у пацієнтів з нормальною масою тіла не спостерігалось такого швидкого зниження ваги.

При проведенні оцінки рівнів креатиніну після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду, виявлено вірогідне зниження його рівня у порівнянні з вихідними показниками, що було яскраво видно у представників з ХХН II ст. з наявністю ДХН (вихідний рівень –  $118,85 \pm 2,12$  мкмоль/л проти 2-тижневого рівня –  $111,24 \pm 3,10$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.2.2).



**Рис. 3.2.2.** Динаміка креатиніну у хворих на ХХН I та II ст. після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду (★ - вірогідність у порівнянні з вихідними показниками).

У решти пацієнтів вірогідних змін не спостерігалось, а цифри креатиніну наближалися до норми.

Слід відмітити, що при проведенні оцінювання рівнів добової протеїнурії, позитивної динаміки саме після додавання дапагліфлозину до лікування, не спостерігалось.

Гарні результати виявлено також при оцінюванні ШКФ у досліджуваних ретроспективних хворих.

Так, як видно з рисунка 3.2.3, рівні ШКФ підвищувалися у 2-тижневий термін, і особливо добре це було помітно у хворих на ХХН II ст. як у підгрупі з ХГН, так і у підгрупі з ДХН.



**Рис. 3.2.3.** Динаміка ШКФ у хворих на ХХН I та II ст. після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду (★ - вірогідність у порівнянні з вихідними показниками).

З рисунка видно, що у хворих на ХХН II ст. з ХГН рівень ШКФ зріс у порівнянні з вихідними даними на 6,0 мл/хв (вихідний рівень –  $75,0 \pm 2,2$  мл/хв проти рівня 2-тижневої терапії з включенням дапагліфлозиду –  $81,0 \pm 2,3$  мл/хв) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ДХН цієї групи рівень ШКФ зріс на 13,0 мл/хв (вихідний рівень –  $65,0 \pm 3,4$  мл/хв проти рівня 2-тижневої терапії з включенням дапагліфлозиду –  $78,0 \pm 3,2$  мл/хв) ( $p < 0,05$ ).

Отже, найкраще на дапагліфлозид відреагували пацієнти з ДХН.

На нашу думку, це пов'язано з позитивним впливом дапагліфлозиду на вуглеводний обмін у даних пацієнтів.

Так, цікаво було оцінити динаміку HbA1c через 2 тижні терапії дапагліфлозином. Після ретельних підрахунків створено рисунок, на якому графічно видно виявлені зміни (рис.3.2.4).

З рисунку видно, що рівень HbA1c у хворих на ДХН з ХХН I ст.

знизився дещо більше, ніж відповідний рівень у пацієнтів з ДХН та ХХН II ст.

Отже, у хворих на ДХН з ХХН I ст. рівень HbA1c через 2 тижні прийому дапагліфлозину знизився на 1,1%, а у пацієнтів з ДХН та ХХН II ст. відповідне



**Рис. 3.2.4.** Динаміка HbA1c у хворих на ДХН з ХХН I та II ст. після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду.

зниження даного показника відбулося на 0,89%. Отже, дапагліфлозин проявив надзвичайно позитивний ефект на рівень HbA1c у хворих на ДХН.

Щодо оцінки рівнів АТ після 2-тижневої терапії з включенням дапагліфлозину, необхідно відмітити видиме зниження САТ та ДАТ у всіх групах дослідження.

Так, з таблиці 3.2.1 видно, що значно зменшилася кількість пацієнтів з рівнями ДАТ 90-100 мм рт. ст. та > 100 мм рт. ст. у порівнянні з вихідними даними, і у % - відношенні це було достовірним ( $p < 0,05$ ). Відповідно збільшилася кількість хворих з ДАТ < 90 мм рт. ст. у порівнянні з вихідними даними ( $p < 0,05$ ).

Також значно збільшилася кількість хворих з САТ < 140 мм рт. ст. (23,07% проти 7,98% вихідного рівня). Зменшилася кількість пацієнтів з

САТ > 160 мм рт. ст. ( 15,38% проти 6,42%).

Отже, включення дапагліфлозину у комплексну терапію хворих на ХХН I та II ст. з ХГН та ДХН справило позитивний ефект на рівні АТ. Як САТ, так і ДАТ.

Таблиця 3.2.1

Характеристика динаміки АТ у хворих на ХХН I-II стадій після 2-тижневої терапії дапагліфлозином, (n, %)

Параметри		Кількість хворих	
		абс.	%*
Всього хворих		78	100,00
ДАТ (мм рт.ст.)	< 90	49	63,00(p<0,05)
	90-100	29	37,00(p<0,05)
	> 100	0	0 (p<0,05)
САТ (мм рт.ст.)	< 140	18	23,07(p<0,05)
	140-160	55	70,51(p<0,05)
	> 160	5	6,42(p<0,05)

p<0,05 - вірогідність у порівнянні з вихідними даними

Таким чином, можна підвести підсумок розділу, в якому оцінено ефективність впливу дапагліфлозину на клініко-лабораторні показники у хворих на ХХН I та II ст. з ХГН та ДХН у 2-тижневий термін терапії:

- у пацієнтів з надмірною сухою вагою відбулося її вірогідне зниження (p<0,05), але у пацієнтів з нормальною масою тіла не спостерігалось такого швидкого зниження ваги.
- при проведенні оцінки рівнів креатиніну після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду, виявлено вірогідне його у порівнянні з вихідними показниками, що найкраще проявилось у хворих з ХХН II ст. з наявністю ДХН.

- рівні ШКФ підвищувалися у 2-тижневий термін, і особливо добре це було помітно у хворих на ХХН II ст. як у підгрупі з ХГН, так і у підгрупі з ДХН ( $p < 0,05$ ).
- дапагліфлозин проявив позитивний ефект на рівень HbA1c у хворих на ДХН. У пацієнтів з ДХН та ХХН I ст. рівень HbA1c через 2 тижні прийому дапагліфлозину знизився на 1,1%, а у хворих з ДХН та ХХН II ст. відповідне зниження даного показника відбулося на 0,89%.
- включення дапагліфлозину у комплексну терапію хворих на ХХН I та II ст. з ХГН та ДХН справило позитивний ефект на рівні АТ ( $p < 0,05$ ).

## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Прогресування ХХН пов'язане зі зниженням якості та зменшенням тривалості життя пацієнтів. За останні 10 років кількість нових випадків термінальної стадії ниркової недостатності зросла на 41,8%.

Донедавна єдиними класами лікарських засобів (ЛЗ), які сповільнювали зниження ниркової функції, були інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіо-тензину II (БРА).

Донедавна не існувало перевірених варіантів лікування, які могли б суттєво вплинути на результати при нефропатології або кардіоваскулярних ускладненнях у цій популяції. Гліфлозини – це ті самі довгоочікувані нові агенти, які кардинально змінили ситуацію на краще, допомагаючи відстрочити або навіть запобігти діалізу, а також значно знизити ризик госпіталізації та смерті внаслідок ССЗ. Але на сьогодні не визначено повний спектр нефрологічних порушень, на який можливо був би отриманий позитивний ефект даної групи препаратів.

Метою дослідження було обґрунтувати особливості призначення дапагліфлозину у хворих на хронічну хворобу нирок I та II стадії з хронічним гломерулонефритом та діабетичною хворобою нирок.

Об'єктом дослідження була хронічна хвороба нирок I та II стадії, гломерулонефрит, діабетична хвороба нирок. Предметом дослідження -

обґрунтування можливості та ефективності застосування дапагліфлозину у хворих на ХХН I та II стадії з наявністю хронічного гломерулонефриту та діабетичної хвороби нирок у комплексній терапії.

Для реалізації поставленої мети та завдань було проаналізовано 78 історій хвороб хворих на ХХН I-II стадії, що знаходились на лікуванні у нефрологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2024-2025 рр.

Методика ретроспективного аналізу є надзвичайно виправданою тому, що цей метод дозволяє скласти всебічне уявлення про закономірності розвитку патологічного процесу, оцінюючи стан пацієнта в часі.

Виконуючи нашу роботу ми аналізували анамнез, клінічні прояви, результати лабораторних та інструментальних досліджень до та після лікування з використанням в терапії дапагліфлозину. Оцінювали загальний аналіз крові, та сечі, а також сечовину, креатинін, загальний білок крові, значення добової протеїнурії, ШКФ, систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (АТ). За кількістю білка в сечі розрізняли мінімальну, помірну та значну протеїнурію при обробці аналізу на добову протеїнурію - відповідно до 1 г, від 1 до 3 г та більше 3 г.

Обирали для дослідження історії хвороб пацієнтів з ХХН I-II стадії, що мали хронічний гломерулонефрит (ХГН) та діабетичну хворобу нирок (ДХН) IV клінічної стадії, а також артеріальну гіпертензію (АГ) I-II ступеня.

Так, критеріями включення у дослідження були: ХХН I та II стадії з хронічним гломерулонефритом та діабетичною хворобою нирок IV стадії, артеріальна гіпертензія I-II ступеня.

Критеріями виключення були: АГ III ступеня, системні захворювання сполучної тканини, підтверджений діагноз ЦД 1-го типу, полікістозу нирок, вовчакового нефриту або васкуліту, асоційованого з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, туберкульоз, інтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, хворі, які отримували цитотоксичну або імуносупресивну терапію або мали трансплантацію органів, в т.ч. нирки.

Ретроспективних пацієнтів було розподілено на групи дослідження: I – 36 хворих на ХХН I ст.; II група – 42 хворих на ХХН II ст. Кожну групу було розподілено на підгрупи: хворі з ХГН та хворі з діабетичною хворобою нирок ДХН. Тобто, I група (n=36) вміщувала ХГН (n=17) та ДХН (n=19); II група містила ХГН (n=19) та ДХН (n=23). Всі пацієнти приймали дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу у комплексній терапії, що проводилась згідно згідно відповідних уніфікованих протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та лікування ХГН та ДХН. Статистична обробка отриманих даних проведена на персональному комп'ютері IBM PC на базі процесора Intel Celeron 2200, з використанням пакету прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». Всі цифрові показники, одержані під час досліджень, оброблялися методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента-Фішера. При обчисленні статистичних величин вираховувалися: середня арифметична вибірки (M), стандартна помилка (m). Достовірність різниці між показниками, які порівнювалися, визначалася з допомогою критерію Ст'юдента. За мінімальний поріг достовірності брали значення  $p < 0,05$ .

В результаті оцінювання обраних історій хвороб виявлено особливості клінічного стану пацієнтів на період поступлення в стаціонар, тобто ще до призначення дапагліфлозину.

Середній вік пацієнтів складав  $52 \pm 6,5$  років. Розподіл хворих за віковими групами здійснено згідно Американської асоціації геронтологів. Найбільшу частку склали хворі середнього віку.

Найбільша частка хворих мала добову протеїнурію у межах 1 – 2 г/добу (66,67%). ДАТ у більшості ретроспективних пацієнтів складав 90 – 100 мм.рт.ст. (65,38%), а САТ був у межах 140 – 160 мм.рт.ст. у переважної частини хворих (75,64%).

Вихідний рівень ШКФ за даними історій хвороб, знаходилася у межах ХХН I та II стадій, що відповідно складало у пацієнтів з ХХН I ст –

105,76±9,5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла. У хворих з ХХН II стадії відповідно – 69,5±10,5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, що дещо відрізнялося у підгрупах.

Рівень ШКФ у хворих на ХХН I стадії дещо відрізняється у підгрупах з тенденцією до зниження у підгрупі з ДХН - 95,2±5,2 мл/хв проти хворих з ХГН (107,5±5,5 мл/хв)(p<0,05). Така ж тенденція спостерігалася у хворих з ХХН II стадії у підгрупі з ХГН - 85,5±5,3 мл/хв проти даних пацієнтів з ДХН - 65,1±5,2 мл/хв)(p<0,05).

Характеристика вмісту креатиніну плазми крові продемонструвала схожі по суті результати. Так, рівень креатиніну плазми крові у хворих на ХХН I стадії відрізнявся у підгрупах з тенденцією до зростання у підгрупі з ДХН (80,8±6,5 мкмоль/л) проти хворих з ХГН - 64,3±5,8 мкмоль/л)(p<0,05).

Така ж ситуація спостерігалася у хворих з ХХН II стадії у підгрупі з ДХН - 118,7±7,3 мкмоль/л проти даних пацієнтів з ХГН - 105,8±6,2 мкмоль/л)(p<0,05).

У хворих на ДХН також було оцінено глюкозу крові натще. Виявлено деяке підвищення рівня глюкози натще у хворих з ХХН II ст., але ця тенденція не була вірогідною (7,9±1,4 ммоль/л у хворих з ХХН I ст. проти 8,2±1,9 ммоль/л у хворих з ХХН II ст.) (p>0,05).

Також нами було оцінено рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у наших ретроспективних пацієнтів. Рівні HbA1c дещо відрізняються та мають тенденцію до зростання у групі хворих з ХХН II ст. (8,6±1,2 % у хворих з ХХН I ст. проти 8,8±1,1% у пацієнтів з ХХН II ст.), але достовірності значень показників не спостерігалось (p>0,05).

Отже, підсумовуючи оцінку вихідних даних пацієнтів (за даними історій хвороб) можна відзначити, що основну масу досліджуваних нами ретроспективних пацієнтів склали хворі середньої вікової групи (49% від загальної кількості досліджених). Найбільша частка досліджених ретроспективних хворих мала добову протеїнурію у межах 1-2 г/добу (66,67%). ДАТ у більшості ретроспективних пацієнтів складав 90 -100

мм.рт.ст. (65,38%), а САТ був у межах 140 – 160 мм.рт.ст. у переважної частини хворих (75,64%). Рівні ШКФ та креатиніну були підвищені відповідно до стадії недостатності ниркової функції і вірогідно відрізнялися у підгрупах в межах основних груп, що показало зниження ШКФ та зростання рівня креатиніну у хворих з ДХН проти відповідних показників хворих з ХГН ( $p < 0,05$ ). Значення показників глюкози крові натще та HbA1c були підвищеними, але не відрізнялися у підгрупах в межах основних груп ( $p > 0,05$ ).

Контроль клінічних та лабораторних показників у ретроспективних пацієнтів оцінювали через 2 тижні прийому дапагліфлозину згідно даних історій хвороб пацієнтів.

В результаті вивчення досліджуваних даних ми виявили динаміку клінічних і лабораторних показників. Перш за все, варто уваги те, що нами виявлено показники ваги пацієнтів, яка знизилась, особливо у пацієнтів на ДХН, які мали надмірну суху вагу (без набряків). Зафіксовано зниження ваги у хворих на  $3,2 \pm 0,5$  кг за 2 тижні під впливом лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг/добу. У пацієнтів з надмірною сухою вагою відбулося її зниження відповідно з  $92,51 \pm 0,51$  кг до  $89,31 \pm 0,52$  кг і динаміка була вірогідною ( $p < 0,05$ ). Цікаво, що у пацієнтів з нормальною масою тіла не спостерігалось такого швидкого зниження ваги.

При проведенні оцінки рівнів креатиніну після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду, виявлено вірогідне зниження його рівня у порівнянні з вихідними показниками, що було яскраво видно у представників з ХХН II ст. з наявністю ДХН (вихідний рівень –  $118,85 \pm 2,12$  мкмоль/л проти 2-тижневого рівня –  $111,24 \pm 3,10$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). У решти пацієнтів вірогідних змін не спостерігалось, а цифри креатиніну наближались до норми.

Цікаві результати виявлено при оцінюванні ШКФ у досліджуваних ретроспективних хворих. Рівні ШКФ підвищувалися у 2-тижневий термін, і особливо добре це було помітно у хворих на ХХН II ст. як у підгрупі з ХГН,

так і у підгрупі з ДХН. У хворих на ХХН II ст. з ХГН рівень ШКФ зріс у порівнянні з вихідними даними на 6,0 мл/хв (вихідний рівень –  $75,0 \pm 2,2$  мл/хв проти рівня 2-тижневої терапії з включенням дапагліфлозину –  $81,0 \pm 2,3$  мл/хв) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ДХН цієї групи рівень ШКФ зріс на 13,0 мл/хв (вихідний рівень –  $65,0 \pm 3,4$  мл/хв проти рівня 2-тижневої терапії з включенням дапагліфлозиду –  $78,0 \pm 3,2$  мл/хв) ( $p < 0,05$ ). Отже, найкраще на дапагліфлозид відреагували пацієнти з ДХН. На нашу думку, це пов'язано з позитивним впливом дапагліфлозиду на вуглеводний обмін у даних пацієнтів.

Цікаво було оцінити динаміку HbA1c через 2 тижні терапії дапагліфлозином. Виявлено, що рівень HbA1c у хворих на ДХН з ХХН I ст. знизився дещо більше, ніж відповідний рівень у пацієнтів з ДХН та ХХН II ст.

Отже, у хворих на ДХН з ХХН I ст. рівень HbA1c через 2 тижні прийому дапагліфлозину знизився на 1,1%, а у пацієнтів з ДХН та ХХН II ст. відповідне

зниження даного показника відбулося на 0,89%. Отже, дапагліфлозин проявив надзвичайно позитивний ефект на рівень HbA1c у хворих на ДХН.

Щодо оцінки рівнів АТ після 2-тижневої терапії з включенням дапагліфлозину, необхідно відмітити видиме зниження САТ та ДАТ у всіх групах дослідження. Виявлено, що значно зменшилася кількість пацієнтів з рівнями ДАТ 90-100 мм рт. ст. та  $> 100$  мм рт. ст. у порівнянні з вихідними даними, і у % - відношенні це було достовірним ( $p < 0,05$ ). Відповідно збільшилася кількість хворих з ДАТ  $< 90$  мм рт. ст. у порівнянні з вихідними даними ( $p < 0,05$ ). Також значно збільшилася кількість хворих з САТ  $< 140$  мм рт. ст. (23,07% проти 7,98% вихідного рівня). Зменшилася кількість пацієнтів з САТ  $> 160$  мм рт. ст. (15,38% проти 6,42%).

Отже, включення дапагліфлозину у комплексну терапію хворих на ХХН I та II ст. з ХГН та ДХН справило позитивний ефект на рівні АТ. Як САТ, так і ДАТ.

Таким чином, можна підвести підсумок щодо ефективності впливу дапагліфлозину на клініко-лабораторні показники у хворих на ХХН I та II ст. з ХГН та ДХН у 2-тижневий термін терапії. Так, у пацієнтів з надмірною сухою вагою відбулося її вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ), але у пацієнтів з нормальною масою тіла не спостерігалось такого швидкого зниження ваги. При проведенні оцінки рівнів креатиніну після 2-тижневого прийому дапагліфлозиду, виявлено вірогідне його у порівнянні з вихідними показниками, що найкраще проявилось у хворих з ХХН II ст. з наявністю ДХН. Рівні ШКФ підвищувалися у 2-тижневий термін, і особливо добре це було помітно у хворих на ХХН II ст. як у підгрупі з ХГН, так і у підгрупі з ДХН ( $p < 0,05$ ). Дапагліфлозин проявив позитивний ефект на рівень HbA1c у хворих на ДХН. У пацієнтів з ДХН та ХХН I ст. рівень HbA1c через 2 тижні прийому дапагліфлозину знизився на 1,1%, а у хворих з ДХН та ХХН II ст. відповідне зниження даного показника відбулося на 0,89%. Включення дапагліфлозину у комплексну терапію хворих на ХХН I та II ст. з ХГН та ДХН справило позитивний ефект на рівні АТ ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. За даними ретроспективного дослідження історій хвороб пацієнтів на хронічну хворобу нирок I та II стадії з хронічним гломерулонефритом виявлено особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які приймали дапагліфлозин, який був включений у 2-тижневу комплексну терапію, що проявилось вірогідним зниженням креатиніну ( $p < 0,05$ ) та підвищенням ШКФ ( $p < 0,05$ ) при ХХН II стадії, а також вірогідним зниженням ДАТ на  $8,5 \pm 2,2$  мм рт. ст. та САТ відповідно на  $10,5 \pm 2,8$  мм.рт.ст. у хворих як з ХХН I, так і II стадій.
2. Результати ретроспективного оцінювання динаміки клініко-лабораторних показників після 2-тижневого застосування дапагліфлозину у хворих на хронічну хворобу нирок I та II стадії з діабетичною хворобою нирок виявлено зниження рівня креатиніну ( $p < 0,05$ ) та підвищення ШКФ ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХХН II стадії, вірогідне зниження ДАТ на  $5,7 \pm 2,1$  мм рт. ст. та САТ на  $8,7 \pm 2,2$  мм.рт.ст. у хворих як з ХХН I, так і II стадій, а також зниження рівня HbA1c за наявності ХХН I стадії – на 1,1%, ХХН II ст. - на 0,89%., сухої маси тіла на  $3,0 \pm 1,3$  кг.

3. Включення дапагліфлозину у комплексну терапію хворих на хронічну хворобу нирок II стадії: хронічний гломерулонефрит та діабетична хвороба нирок сприяє вірогідному покращанню показників креатиніну, ШКФ, рівнів артеріального тиску, HbA1c, а також сприяє зниженню сухої маси тіла пацієнтів.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендовано включати дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу в комплексну терапію хворих на ХХН II стадії з гломерулонефритом та діабетичною хворобою нирок з метою нефропротекції та позитивного впливу на обмін глюкози у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена наказом МОЗ України від 16.05.2022 р. № 814, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018 р.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М. Механізми ренопротекторної дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (гліфлозинів): погляд клініциста. Міжнародний ендокринологічний журнал Том 19, №1, 2023, 57-63. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1240>.
3. Adamson C., Docherty K.F., Heerspink H.J.L., de Boer R.A., Damman K., Inzucchi S.E. et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate After Initiation of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2022 Aug 9. 146(6). 438-449. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058910.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca H-P, Choi D-J, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
5. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29.
6. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Associated Elevations in Serum Creatinine: Is This a Cause for Concern? *Arch Intern Med*. 2019;160(5):685–93.
7. Bakris GL, Agarwal R. Creatinine Bump Following Antihypertensive Therapy. *Hypertension*. 2018;72(6):1274–6.

8. Beddhu S, Shen J, Cheung AK, Kimmel PL, Chertow GM, Wei G, et al. Implications of Early Decline in eGFR due to Intensive BP Control for Cardiovascular Outcomes in SPRINT. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(8):1523–33.
9. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *New Engl J Med.* 2020;384(2):129–39.
10. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *New Engl J Med.* 2020;384(2):117–28.
11. Bobulescu I.A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010 Jul. 19(4). 393-402. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833aa4ac.
12. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996 Jun. 49(6). 1774-7. doi: 10.1038/ki.1996.265.
13. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney international.* 1996;49(6):1774–7.
14. Cai T., Ke Q., Fang Y., Wen P., Chen H., Yuan Q. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition suppresses HIF-1 $\alpha$ -mediated metabolic switch from lipid oxidation to glycolysis in kidney tubule cells of diabetic mice. *Cell. Death Dis.* 2020 May 22. 11(5). 390. doi: 10.1038/s41419-020-2544-7.
15. Chatzimanouil M.K.T., Wilkens L., Anders H.-J. (2019) Quantity and reporting quality of kidney research. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 30: 13–22.
16. Chen J, Qiu SH, Guo HJ, Li W, Sun ZL: Increased urinary glucose excretion is associated with a reduced risk of hyperuricaemia. *Diabet Med* 36: 902–907, 2019.
17. Cherney D.Z.I., Dekkers C.C.J., Barbour S.J. et al. (2020) Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients

- with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 8: 582–593.
18. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N., Maione M., Lai V., Lee A. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4. 129(5). 587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
  19. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, Pong A, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64:1256–1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5.
  20. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I: SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 35: 391–404, 2014.
  21. Coca SG. Ptolemy and Copernicus Revisited: The Complex Interplay between the Kidneys and Heart Failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(6).
  22. Damman K, Masson S, Lucci D, Gorini M, Urso R, Maggioni AP, Tavazzi L, Tarantini L, Tognoni G, Voors A, et al. Progression of renal impairment and chronic kidney disease in chronic heart failure: an analysis from GISSI-HF. *J Card Fail*. 2017;23:2–9. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.09.006.
  23. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, Parsa A, Rossing P, Sigal RJ, Afkarian M, Aronson R, Caramori ML, Crandall JP, de Boer IH, Elliott TG, Goldfine AB, Haw JS, Hirsch IB, Karger AB, Maahs DM, McGill JB, Molitch ME, Perkins BA, Polsky S, Pragnell M, Robiner WN, Rosas SE, Senior P, Tuttle KR, Umpierrez GE, Wallia A, Weinstock RS, Wu C, Mauer M; PERL Study Group: Serum

- urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 382: 2493–2503, 2020
24. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K.J. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Aug 16. 22(16). 8786. doi: 10.3390/ijms22168786.
  25. Faridvand Y., Kazemzadeh H., Vahedian V., Mirzajanzadeh P., Nejabati H.R., Safaie N. et al. Dapagliflozin attenuates high glucose-induced endothelial cell apoptosis and inflammation through AMPK/SIRT1 activation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2022 Jun. 49(6). 643-651. doi: 10.1111/1440-1681.13638.
  26. Feng Y.Z., Ye Y.J., Cheng Z.Y., Hu J.J., Zhang C.B., Qian L. et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI. *Br. J. Radiol.* 2020 Jan. 93(1105). 20190562. doi: 10.1259/bjr.20190562.
  27. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., Baldi S., Mari A., Heise T. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014 Feb. 124(2). 499-508. doi: 10.1172/JCI72227.
  28. Heerspink H.J.L., Kosiborod M., Inzucchi S.E., Cherney D.Z.I. (2018) Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.*, 94: 26–39.
  29. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. (2020) Rationale and protocol of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 35: 274–282.
  30. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa -Rotter  
DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

31. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H., Husain M., Cherney D.Z. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep 6. 134(10). 752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
32. Heerspink H.J.L., Perco P., Mulder S., Leierer J., Hansen M.K., Heinzel A., Mayer G. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019. 62(7). 1154-1166. doi: 10.1007/s00125-019-4859-4.
33. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 383: 1436–1446, 2020.
34. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 134: 752–772, 2016.
35. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(10):752–72.
36. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):368–75.
37. Herat L.Y., Magno A.L., Rudnicka C., Hricova J., Carnagarin R., Ward N.C. et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl. Sci*. 2020 Jan 29. 5(2). 169-179. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.11.007.

38. Hiddo J., Heerspink L. et al. (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-230320-v-ukrayini-zareyestrovano-nove-pokazannya-dlya-preparatu-forksig-dapagliflozin-10-mg-likuvannya-hronichnoyi-hvorobi-nirok).
39. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, BÅhm M, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143:298–309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
40. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, Sanchez-Lozada LG, Gersch M, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Acosta JH: Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: A pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 16: 1909–1919, 2005.
41. Kang H.M., Ahn S.H., Choi P., Ko Y.A., Han S.H., Chinga F. et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat. Med.* 2015 Jan. 21(1). 37-46. doi: 10.1038/nm.3762.
42. KDIGO (2020) Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-230320-v-ukrayini-zareyestrovano-nove-pokazannya-dlya-preparatu-forksig-dapagliflozin-10-mg-likuvannya-hronichnoyi-hvorobi-nirok).
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
44. Kluger A.Y., Tecson K.M., Barbin C.M., Lee A.Y., Lerma E.V., Rosol Z.P., Rangaswami J., Lepor N.E., Cobble M.E., McCul-lough P.A. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and

- EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2018 Jun 30. 19(2). 41-49. doi: 10.31083/j.rcm.2018.02.907.
45. 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 Int.* 2020.
  46. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, Heerspink HJL, Ritter I, von Eynatten M, Zinman B, 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 Int.* 2021;99:750–762. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.031.
  47. Kraus B.J., Weir M.R., Bakris G.L., Mattheus M., Cherney D.Z.I., 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 Int.* 2021 Mar. 99(3). 750-762. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.031.
  48. Lanaspá MA, Merriman TR, Moe OW, Mount DB, Sanchez Lozada LG, Stahl E, Weiner DE, Chertow GM: Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: Report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 71: 851–865, 2018.
  49. Laursen J.C., Søndergaard-Heinrich N., de Melo J.M.L., Haddock B., Rasmussen I.K.B., Safavimanesh F. et al. Acute effects of dapagliflozin on renal oxygenation and perfusion in type 1 diabetes with albuminuria: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *EClinicalMedicine.* 2021 Jun 28. 37. 100895. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100895.

50. Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R: SGLT2is and renal protection: From biological mechanisms to real-world clinical benefits. *Int J Mol Sci* 22: 4441, 2021.
51. Li J, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Neuen BL, Arnott C, Simpson R, Oh R, Mahaffey KW, Heerspink HJL: Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 98: 769–777, 2020.
52. Lin DY, Wei LJ, Yang I, Ying Z. Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2000;62:711–730. doi: 10.1111/1467-9868.00259.
53. Lytvyn Y, Skrtic M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ: Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 308: F77–F83, 2015.
54. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 381: 1995–2008. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-228896-nova-era-likuvannya-hronichnoyi-hvorobi-nirok-dapagliflozin-u-doslidzhenni-dapa-ckd](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-228896-nova-era-likuvannya-hronichnoyi-hvorobi-nirok-dapagliflozin-u-doslidzhenni-dapa-ckd)).
55. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
56. McMurray J.J., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.*, 381: 1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
57. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart

- failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21:665–675. doi: 10.1002/ejhf.
58. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine MS, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1402–1411. doi: 10.1002/ejhf.1548.
  59. Mather A., Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int. Suppl.* 2011 Mar. (120). S1-6. doi: 10.1038/ki.2010.509.
  60. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ: Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F991–F997, 2002.
  61. Mazidi M., Rezaie P., Gao H.K., Kengne A.P. Effect of So–dium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 May 25. 6(6). e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
  62. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019 Nov 21. 381(21). 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
  63. McCallum W., Tighiouart H., Ku E., Salem D., Sarnak M.J. Trends in Kidney Function Outcomes Following RAAS Inhibition in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am. J. Kidney Dis.* 2020 Jan. 75(1). 21-29. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.010.
  64. McCausland F.R., Lefkowitz M.P., Claggett B., Packer M., Senni M., Gori M. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes

- across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2022 Sep. 24(9). 1591-1598. doi: 10.1002/ejhf.2421.
65. Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Laboratory Investigation.* 1986;46(3):201–6. 15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephro.* 2017;12(12):2032–45.
  66. Mulyadi L., Stevens C., Munro S., Lingard J., Bermingham M. Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. *Ann. Nutr. Metab.* 2001. 45(2). 67-71. doi: 10.1159/000046708.
  67. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 377: 644–657.
  68. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D de, Fulcher G, Erondou N, et al. Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine.* 2017;377(7):644–57.
  69. Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L. et al. (2019) SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7: 845–854.
  70. Novikov A., Fu Y., Huang W., Freeman B., Patel R., van Ginkel C. et al. SGLT2 inhibition: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019 Jan 1. 316(1). F173-F185. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
  71. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, Koepsell H, Busslinger M, Onishi A, Nespoux J, Vallon V: SGLT2 inhibition and renal urate excretion: Role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol* 316: F173–F185, 2019.
  72. Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, Cooper ME, Glasziou P, Hamet P, et al. Acute Increases in Serum Creatinine After Starting Angiotensin-

- Converting Enzyme Inhibitor-Based Therapy and Effects of its Continuation on Major Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2019;73(1):84–91.
73. Onishi A., Fu Y., Patel R., Darshi M., Crespo-Masip M., Huang W. et al. A role for tubular Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2020 Oct 1. 319(4). F712-F728. doi: 10.1152/ajprenal.00264.2020.
74. Opingari E. The Effect of Empagliflozin on Kidney Injury Markers in Subjects With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Sub-Analysis of the EMPA-HEART CardioLink-6 Trial [thesis]. Institute of Medical Science, University of Toronto; 2019.
75. Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R, Bakris G, Cannon CP, Charytan DM, de Zeeuw D, Edwards R, Greene T, Levin A, et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int.* 2021;99:999–1009. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.042.
76. Packer M., Stefan AD., Batler J. et al. (2017) Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardio.*, 2(9): 1025–1029. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
77. Packer M. Role of Deranged Energy Deprivation Signaling in the Pathogenesis of Cardiac and Renal Disease in States of Perceived Nutrient Overabundance. *Circulation*. 2020 Jun 23. 141(25). 2095-2105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045561.
78. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022 Nov. 146(18). 1383-1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.

79. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
80. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New Engl J Med.* 2020;383(15):1413–24.
81. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306.
82. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
83. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 380: 2295–2306.
84. Perkovic V, Rangan GK, Reidlinger D, Robison L, Walker RJ, Walters G, Johnson DW; CKD-FIX Study Investigators: Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 382: 2504–2513, 2020.
85. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 380: 2295–2306, 2019.
86. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, Johnson RJ, Kang DH: Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a

- novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F471–F480, 2013.
87. Ruiz A, Gautschi I, Schild L, Bonny O: Human mutations in SLC2A9 (Glut9) affect transport capacity for urate. *Front Physiol* 9: 476, 2018.
  88. Russo E, Verzola D, Leoncini G, Cappadona F, Esposito P, Pontremoli R, Viazzi F: Treating hyperuricemia: The last word hasn't been said yet. *J Clin Med* 10: 819, 2021.
  89. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. (1999) Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, 354: 359–364. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-228896-nova-era-likuvannya-hronichnoyi-hvorobi-nirok-dapagliflozin-u-doslidzhenni-dapa-ckd](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-228896-nova-era-likuvannya-hronichnoyi-hvorobi-nirok-dapagliflozin-u-doslidzhenni-dapa-ckd)).
  90. Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang DH, Lanasa MA, Ejaz AA, Sanchez-Lozada LG, Kuwabara M, Borghi C, Johnson RJ: The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol* 15: 767–775, 2019.
  91. Scholtes R.A., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Hesp A.C., Greasley P.J., Karlsson C. et al. Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care*. 2021 Feb. 44(2). 440-447. doi: 10.2337/dc20-2604.
  92. Schork A., Saynisch J., Vosseler A., Jaghutriz B.A., Heyne N., Peter A. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019 Apr 5. 18(1). 46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y.
  93. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular

- hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 67: 237–247, 2005.
94. Sen T, Li J, Neuen BL, Neal B, Arnott C, Parikh CR, Coca SG, Perkovic V, Mahaffey KW, Gavin Y, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia*. 2021;64:2147–2158. doi: 10.1007/s00125-021-05512-5.
  95. Stack AG, Dronamraju N, Parkinson J, Johansson S, Johnsson E, Erlandsson F, Terkeltaub R: Effect of intensive urate lowering with combined verinurad and febuxostat on albuminuria in patients with type 2 diabetes: A randomized trial. *Am J Kidney Dis* 77: 481–489, 2021.
  96. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:685–691. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963256
  97. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, Uchida S: Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 313: F826–F834, 2017.
  98. Vaduganathan M, Sathiyakumar V, Singh A, McCarthy CP, Qamar A, Januzzi JL, et al. Prescriber Patterns of SGLT2i After Expansions of US Food and Drug Administration Labeling. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3370–2.
  99. Van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Tonneijck L., Smits M.M., Emanuel A.L. et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int*. 2020 Jan. 97(1). 202-212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013.

100. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH: SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 700–710, 2017
101. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct. 61(10). 2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
102. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et. al. (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 375: 323–334.
103. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M, et al. Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine*. 2016;375(4):323–34.
104. Wang Y, Hu JW, Qu PF, Wang KK, Yan Y, Chu C, Zheng WL, Xu XJ, Lv YB, Ma Q, Gao K, Yuan Y, Li H, Yuan ZY, Mu JJ: Association between urinary sodium excretion and uric acid, and its interaction on the risk of prehypertension among Chinese young adults. *Sci Rep* 8: 7749, 2018.
105. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle H-J, Broedl UC, von Eynatten M, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2755–2769. doi: 10.1681/ASN.2018010103.
106. Wheeler D.C., Stefansson B.V., Batiushin M. et al. (2020) The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Aug. 30.
107. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. (2017) Chronic kidney disease. *Lancet*, 389: 1238–1252.
108. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York; 2016.

109. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 380: 347–357.
110. Yang L., Liang B., Li J., Zhang X., Chen H., Sun J., Zhang Z. Dapagliflozin alleviates advanced glycation end product induced podocyte injury through AMPK/mTOR mediated autophagy pathway. *Cell. Signal.* 2022 Feb. 90. 110206. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110206.
111. Ye N., Jardine M.J., Oshima M., Hockham C., Heerspink H.J.L., Agarwal R. et al. Blood Pressure Effects of Canagliflozin and Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Insights From the CREDENCE Trial. *Circulation.* 2021 May 4. 143(18). 1735–1749. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740.
112. Yip A.S.Y., Leong S., Teo Y.H., Teo Y.N., Syn N.L.X., See R.M. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022 Mar 23. 13. 20406223221083509. doi: 10.1177/20406223221083509.
113. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L: Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 20: 458–462, 2018
114. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, Dai C, Yang J: Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF-kB signaling pathway. *PLoS One* 7: e39738, 2012.
115. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Husker SJ, Brueckmann M, Pfarr E, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-Reduced. *Circulation.* 2021;143:310–321. doi: 10.1161/circulationaha.120.051685.

116. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:422–434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031
117. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS: 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. *Lancet* 393: 31–39, 2019
118. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Medicine.* 2015;373(22):2117–28.