ISSN 2518-1432 (Online); ISSN 2227-4782 (Print) https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.3.09

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАНАГЛІФЛОЗИНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ*

Романуха В. В., Гринів О. І., Нищук-Олійник Н.Б., Малініна Н. Р.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
vromanuha@gmail.com

Поширеність цукрового діабету у світі щорічно неухильно зростає. За даними Міжнародної діабетичної федерації (The International Diabetes Federation, IDF), у 2021 р. близько 537 млн осіб мали це захворювання, а за прогнозами, до 2045 р. очікується збільшення цієї популяції пацієнтів до 783 млн осіб [1]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) значною мірою пов'язаний з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і є фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН); пацієнти із ЦД шпиталізуються з приводу СН у 4 рази частіше, ніж пацієнти без порушення вуглеводного обміну [2–7]. Крім того, ЦД2 є фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) і термінальної стадії ХХН [8–10]. Результати великих рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували здатність відносно нового класу препаратів — інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) — не лише ефективно впливати на показники глікемічного контролю, а й знижувати частоту несприятливих серцево-судинних подій і ниркових наслідків у пацієнтів із ЦД2 [11]. У зв'язку з цим застосування іНЗКТГ-2 у повсякденній клінічній практиці викликає інтерес не тільки в ендокринологів, а й у лікарів суміжних спеціальностей.

Одним із представників класу іНЗКТГ-2 є канагліфлозин, який не тільки чинить блокуючий вплив на НЗКТГ-2, а й спричиняє помірне інгібування НЗКТГ-1 (відношення констант інгібування НЗКТГ-2/НЗКТГ-1 близько 1:200) [12]. Нирки фільтрують і реабсорбують близько 180 г глюкози на добу, при цьому у пацієнтів із ЦД2 ниркова реабсорбція глюкози збільшується [13]. Основну роль у нирковій реабсорбції глюкози відіграє НЗКТГ-2, який є високоафінним потужним транспортером, що розташовується в S1- і S2-сегментах проксимального звивистого канальця нефрону та опосередковує більшу частину (90 %) реабсорбції ниркової глюкози з первинного клубочкового фільтрату; НЗКТГ-1 локалізується в S3-сегменті проксимального ниркового канальця і відповідає за реаб-

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукової тематики.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 19.02.2024.

сорбцію 10 % глюкози [12, 14]. Таким чином, канагліфлозин, будучи представником класу іНЗКТГ-2, має подвійний механізм дії відносно інгібування НЗКТГ-1 і -2, спричиняючи додаткове збільшення добової екскреції глюкози із сечею.

Натрій-глюкозний котранспортер 1 типу експресується в багатьох клітинах організму, зокрема в нирках, тонкій кишці, міокарді, легенях, печінці. НЗКТГ-1 у тонкій кишці локалізується на апікальній поверхні ентероцитів щіткової облямівки, беручи активну участь у реабсорбції глюкози, що надходить до просвіту тонкої кишки разом із їжею. Також, НЗКТГ-1 локалізуються в субапікальних відділах ентероцита, тим самим забезпечуючи швидке збільшення кількості білка-переносника в разі надходження великої кількості глюкози в просвіт кишки, збільшуючи ефективність її всмоктування. Експресія НЗКТГ-1 на поверхні ентероцита регулюється кількома сигнальними каскадами: активується при ЦД (експресія НЗКТГ-1 на ентероциті в 4 рази вища при ЦД, ніж в осіб без порушень вуглеводного обміну); пригнічується лептином і фармакологічними препаратами [15]. Глюкоза з просвіту кишки спільно з двома іонами натрію надходить у цитозоль, а далі за допомогою Na+/K+-АТФ-ази і глюкозного транспортера типу 2 — у системний кровоплин. Фармакологічне інгібування НЗКТГ-1 у проксимальних відділах тонкої кишки призводить до збільшення надходження глюкози в дистальні відділи тонкого кишечнику. Мікробіота дистальних відділів тонкої кишки сприяє метаболізму глюкози до коротколанцюгових жирних кислот, які при взаємодії з рецептором вільних жирних кислот на поверхні L-клітини проникають до неї та запускають стійку секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Таким чином, канагліфлозин за рахунок інгібування НЗКТГ-1 призводить до зниження абсорбції глюкози в проксимальному відділі тонкої кишки, сприяючи значному зниженню піків постпрандіальної глікемії, спричиняючи відстрочене всмоктування глюкози в тонкій кишці, перешкоджаючи можливій мальабсорбції [16].

Оцінка ефективності канагліфлозину в досягненні оптимального глікемічного контролю (глікований гемоглобін (HbA1c), глюкоза плазми натщесерце (ГПН)) та інших метаболічних показників (маса тіла, артеріальний тиск, ліпопротеїни високої щільності) порівняно з плацебо та іншими класами цукрознижувальних препаратів представлена в багатьох дослідженнях [11–18].

K. Stenlof та співавт. (2014) [19] оцінювали ефективність канагліфлозину в дозах 100 мг/добу або 300 мг/добу у порівнянні з плацебо у пацієнтів із ЦД2, які не досягли компенсації на тлі модифікації способу життя. Через 26 тижнів у групах пацієнтів, що приймали канагліфлозин у дозах 100 мг/добу і 300 мг/добу, було відмічено зниження рівня HbA1c на 0,81 % (95 % ДІ 0,94; 0,68) і 1,11 % (95 % ДІ 1,24; 0,98) відповідно, у групі плацебо динаміки показника не було виявлено. Також, спостерігалося зниження рівня глюкози плазми натщесерце і постпрандіальної глікемії в групах хворих, що приймали канагліфлозин 100 мг і 300 мг, у порівнянні з плацебо. T. Yang та співавт. (2015) [20] під час мета-аналізу оцінювали ефективність канагліфлозину в разі додаткового призначення пацієнтам із ЦД2, які перебувають на монотерапії метформіном. Прийом канагліфлозину в дозах 100 мг/добу або 300 мг/добу у порівнянні з прийомом плацебо статистично значуще знижував рівень HbA1c (–0,59 %, 95 % ДІ від –0,67 % до –0,51 %; –0,74 %, 95 % ДІ від –0,82 % до –0,66 % відповідно). J.P. Wilding та співавт. (2013) [21] оцінювали ефективність канагліфлозину при додатковому призначенні з препаратами сульфонілсечовини та метформіном. Через 26 тижнів спостереження було продемонстровано зниження HbA1c у групах канагліфлозину 100 мг/добу і 300 мг/добу на 0,85 % і 1,06 % відповідно, тоді як у групі плацебо показник знизився на 0,13 % ($p < 0,001$). Аналогічну ефективність у досягненні показників глікемічного контролю канагліфлозин у добових дозах 100 мг і 300 мг продемонстрував у рамках дослідження під час додавання до двокомпонентної схеми, що включала метформін і тіазалідиндіони [22],

метформін та інгібітори дипептидилпептидази-4 [23], фінренон [24], а також до інсулінотерапії [25]. Результати проведених досліджень свідчать про наявність у препарату чіткого дозозалежного ефекту — максимальне зниження рівня HbA1c та ГПН спостерігалося на тлі прийому канагліфлозину в добовій дозі 300 мг. Водночас порівняльної оцінки ефективності різних представників класу препаратів іНЗКТГ-2 між собою в рамках досліджень не проводили.

За результатами ретроспективного дослідження, проведеного L. Blonde та співавт. (2018) [26], у пацієнтів із ЦД2 на тлі терапії канагліфлозином 300 мг/добу, у порівнянні з пацієнтами, які отримували дапагліфлозин 10 мг/добу, спостерігали значніше зниження рівня HbA1c. У дослідженні проаналізовано показники глікемічного контролю 1116 учасників (по 558 учасників у групі канагліфлозину 300 мг/добу і дапагліфлозину 10 мг/добу) за 6-місячний термін лікування. Через 6 міс. спостереження частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c < 8%, у групі канагліфлозину 300 мг/добу становила 70,8% проти 59,1% групи дапагліфлозину 10 мг/добу (ВР 1,6; 95% ДІ від 1,26 до 2,04; p = 0,0001). Частка пацієнтів із рівнем HbA1c < 7% становила 36,7% проти 24,1% для канагліфлозину і дапагліфлозину відповідно (ВР 1,75; 95% ДІ від 1,34 до 2,2; p < 0,001); динаміка зниження рівня HbA1c за 6 міс. в групі канагліфлозину 300 мг/добу становила –1,17%, у той час як у групі дапагліфлозину 10 мг/добу вона склала –0,91% (p = 0,0049).

F. Zaccardi та співавт. [27] провели метааналіз досліджень і продемонстрували переваги терапії канагліфлозином у добовій дозі 300 мг у порівнянні з іншими вивченими препаратами цього класу (канагліфлозин 100 мг/добу, дапагліфлозин 5 мг/добу або 10 мг/добу, емпагліфлозин 10 мг/добу і 25 мг/добу) у різних дозах за рахунок найбільшого впливу на зниження HbA1c, ГПН і систолічного артеріального тиску (АТ). При цьому терапія найвищими дозами всіх представників класу іНЗКТГ-2 не відрізнялася щодо динаміки маси тіла, зниження діастолічного АТ і рівня ліпопротеїнів високої щільності. Переваги канагліфлозину 300 мг/добу щодо впливу на показники глікемічного контролю у порівнянні з іншими представниками цього класу цукрознижувальних препаратів можна пояснити, виходячи з подвійного механізму його дії. Додаткове інгібування НЗКТГ-1 у нирках та тонкій кишці сприяє більшій екскреції глюкози нирками та зниженню піків постпрандіальної глікемії за рахунок сповільнення всмоктування глюкози у тонкій кишці [28].

Вплив канагліфлозину на серцево-судинні та ниркові наслідки у пацієнтів із ЦД2 і високим серцево-судинним ризиком вивчався в рамках програми CANVAS [29]. У ній оцінювали вплив препарату на частоту розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events, MACE), до яких належали нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, серцево-судинна смерть, а також вплив канагліфлозину на добову альбумінурію. У дослідження увійшли 10145 учасників, з них 65% мали серцево-судинні захворювання, 35% — фактори ризику, період спостереження пацієнтів становив 7 років. Результати дослідження демонструють зниження ризику MACE в групі канагліфлозину в порівнянні з плацебо на 14% (ВР 0,86; 95% ДІ від 0,75 до 0,97). У пацієнтів із доведеними серцево-судинними захворюваннями відзначено зниження MACE на 18% (ВР 0,82; 95% ДІ від 0,72 до 0,95), водночас було продемонстровано тенденцію до зниження кожного з компонентів MACE. При оцінці вторинних кінцевих точок було доведено зниження ризиків шпиталізації з приводу СН у групі канагліфлозину в порівнянні з плацебо на 33% (ВР 0,67; 95% ДІ від 0,52 до 0,87); а зниження частки пацієнтів, які потребували шпиталізації з приводу СН, і серцево-судинної смертності — на 22% (ВР 0,75; 95% ДІ від 0,67 до 0,91) [30].

При оцінці терапії канагліфлозином на ниркові наслідки у пацієнтів із ЦД2 і відносно збереженим функціональним станом нирок у порівнянні з групою плацебо спостерігали зниження ризику прогресування альбумінурії на 27% (ВР 0,73; 95% ДІ від 0,67 до 0,79); зменшення ризику зни-

ження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), термінальної стадії ХХН і смерті від ниркових причин на 40% у порівнянні з плацебо. Також продемонстровано покращення функції нирок: збільшення рШКФ на 37% на тлі терапії канагліфлозином (ВР 0,63; 95% ДІ від 0,53 до 0,77), що може сприяти нефропротекції у пацієнтів із ЦД2 на ранніх стадіях нефропатії [30].

Отримані результати підтверджуються низкою подальших досліджень з оцінки безпеки та ефективності засобу. Так, у дослідженні CVD-REAL Study порівнювали вплив ініціювання терапії іНЗКТГ-2 у порівнянні з іншими класами цукрознижувальних препаратів на серцево-судинні наслідки у пацієнтів із ЦД2. В аналіз включено 309056 пацієнтів із Данії, Норвегії, Швеції, Великої Британії та США, з них 154528 пацієнтів отримували препарати іНЗКТГ-2 (канагліфлозин — 53%, дапагліфлозин — 42%, емпагліфлозин — 5%). За результатами дослідження ініціація цукрознижувальної терапії препаратами класу іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД2 призводила до зниження ризиків шпиталізації з приводу СН (ВР 0,61; 95% ДІ від 0,51 до 0,73; p < 0,001), зниження смертності від усіх причин (ВР 0,49; 95% ДІ від 0,41 до 0,57; p < 0,001) [24]. У подальшому спостережному дослідженні CVD-REAL-2 взяли участь 235064 пацієнти. За результатами роботи продемонстровано, що терапія іНЗКТГ-2 у порівнянні з іншими класами цукрознижувальних препаратів також асоційована з нижчими ризиками серцево-судинних наслідків, включно зі статистично значуще (p ≤ 0,001) нижчим ризиком розвитку інфаркту міокарда (ВР 0,81; 95% ДІ від 0,74 до 0,88,); інсульту (ВР 0,68; 95% ДІ від 0,55 до 0,84); шпиталізації з приводу СН (ВР 0,64; 95% ДІ від 0,74 до 0,8) і смерті (ВР 0,51; 95% ДІ від 0,37 до 0,7) [31]. У дослідженні CVD-REAL-3, у якому взяли участь пацієнти з Ізраїлю, Італії, Японії, Тайваню та Великої Британії (n = 65321), спостерігалися нижчі темпи зниження ниркової функції в групі іНЗКТГ-2 у порівнянні з препаратами інших класів [32-33].

Дослідження CREDENCE [34] було подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, метою якого було оцінити вплив канагліфлозину на ниркові наслідки в пацієнтів із ЦД2 з високим, дуже високим ризиком серцево-судинних подій і раніше діагностованою ХХН. У роботу було включено 4401 пацієнта з ЦД2 з рШКФ від 30 (включно) до 90 мл/хв/1,73 м^2, альбумінурією від ≥300 мг/г до <5000 мг/г. Усі пацієнти отримували терапію, спрямовану на блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; тривалість дослідження становила 2,6 року. Пацієнти були рандомізовані у 2 групи: 1 — канагліфлозин 100 мг/добу; 2 — плацебо, а також були стратифіковані відповідно до вихідної рШКФ (від ≥30 до <45, від ≥45 до <60 і від ≥60 до <90 мл/хв/1,73 м^2). Дослідження закінчилося достроково, оскільки відповідало заздалегідь встановленим критеріям ефективності для передчасного припинення. Згідно з отриманими результатами на тлі терапії канагліфлозином спостерігалося зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки (термінальна стадія ХХН, підвищення в 2 рази рівня креатиніну крові, смерть від ниркових або серцево-судинних причин) на 30% у порівнянні з групою плацебо (ВР 0,7; 95% ДІ від 0,59 до 0,82; p = 0,00001). Також, у групі канагліфлозину спостерігалися суттєві відмінності за вторинними точками у порівнянні з групою плацебо: на 34% нижчий ризик розвитку ниркових ускладнень (термінальна стадія ХХН, подвоєння креатиніну плазми, смерть від ниркових причин) (ВР 0,66, 95% ДІ від 0,53 до 0,81; p < 0,001); на 39% нижчий ризик шпиталізацій із приводу серцевої недостатності (ВР 0,61; 95% ДІ від 0,47 до 0,80; p < 0,001); у групі канагліфлозину ризик серцево-судинних ускладнень (інсульт, інфаркт міокарда, серцево-судинна смерть) на 20% нижчий порівняно з групою плацебо (ВР 0,8; 95% ДІ від 0,67 до 0,95; p=0,01). Частота небажаних/серйозних явищ була за час дослідження між групами канагліфлозину та плацебо порівняною: ризик ампутації нижніх кінцівок — 12,3 проти 11,2 на 1000 пацієнто-років у групі канагліфлозину та плацебо відповідно (ВР 1,11; 95% ДІ від 0,79 до 1,56). Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про уповільнен-

ня прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД2 і раніше діагностованою ХХН. Особливий інтерес у повсякденній клінічній практиці представляє призначення іНЗКТГ-2 пацієнтам із ЦД2 і вже наявним істотним зниженням рШКФ з огляду на можливе подальше зниження цього параметра протягом перших тижнів терапії [35].

Метою іншого субаналізу дослідження CREDENCE була оцінка ефективності та безпеки призначення канагліфлозину пацієнтам із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2. У групі канагліфлозину у порівнянні з плацебо спостерігалося зниження темпів прогресування ХХН (відмінність у швидкості зниження рШКФ становила 66%, зниження альбумінурії — на 33%). Частота розвитку гострого ниркового ушкодження на тлі терапії канагліфлозином між групою пацієнтів із рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2 і групою з рШКФ ≥30 мл/хв/1,73 м^2 була порівнянною; відмінностей у впливі на серцево-судинні наслідки та смертність між групами пацієнтів із ХНН С3Б та ХНН С4 також виявлено не було [36].

Таким чином, у реальній клінічній практиці рекомендації щодо продовження раніше підібраної терапії канагліфлозином пацієнтам із ЦД2 і ХХН 4 стадії можуть бути виправданими з погляду досягнення істотного нефропротекторного ефекту без збільшення ризику гострого ниркового ушкодження [37–42]. Водночас варто зауважити, що ініціювання цукрознижувальної терапії канагліфлозином за рШКФ <30 мл/хв/1,73м^2 не рекомендується [37].

Результати клінічних досліджень щодо впливу цукрознижувальних препаратів на серцево-судинні та ниркові наслідки у пацієнтів з ССЗ і високим серцево-судинним ризиком при ЦД2 відображені в клінічних рекомендаціях провідних ендокринологічних спільнот [43]. Важливою є не тільки ефективність терапії щодо досягнення глікемічного контролю, а й її безпека, а також персоніфікований підхід до вибору терапії з огляду на стратифікацію серцево-судинного ризику в пацієнта.

Таким чином, іНЗКТГ-2 у сучасних рекомендаціях з лікування коморбідних пацієнтів із ЦД2 є препаратами першої лінії вибору в багатьох клінічних ситуаціях. У пацієнтів із ХХН та вираженою альбумінурією (співвідношення альбумін-креатинін 30 мг/моль) серед наявних іНЗКТГ-2 препаратом першої лінії є канагліфлозин, бо він має доказову базу щодо сповільнення прогресування ХНН у цієї категорії пацієнтів.

ВИСНОВОК

На сьогоднішній день іНЗКТГ-2 мають велику доказову базу з підтвердженими кардіо- і нефропротективними ефектами у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Канагліфлозин є іНЗКТГ-2, що характеризується подвійним інсулінонезалежним механізмом дії внаслідок інгібування НЗКТГ-2 нирок та НЗКТГ-1 в кишечнику і нирках, сприяє кращому контролю глікемії, в тому числі постпрандіальної. Канагліфлозин має доведену ефективність щодо зниження ризику несприятливих серцево-судинних подій (нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт і серцево-судинна смерть у широкого кола пацієнтів), а також знижує ризики, пов'язані з серцевою недостатністю, у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Доведені нефропротективні властивості канагліфлозину лягли в основу зареєстрованого показання щодо зниження ризику прогресування ниркових і серцево-судинних наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і діабетичною нефропатією. Крім того, сприятливий профіль безпеки і переносимості засобу уможливлює його широке застосування для лікування цукрового діабету 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157: 107843. http://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Wong ND, Sattar N. *Nat Rev Cardiol* 2023;20(10): 685-695. http://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z
3. Holt A, Strange JE, Nouhravesh N, et al. *J Am Coll Cardiol* 2023;81(15): 1459-1470. http://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.027
4. Schindler TH, Valenta I. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24(5): 572-573. http://doi.org/10.1093/ehjci/jead028
5. Li J, Dong Z, Wu H, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2023; 22(1): 224. http://doi.org/10.1186/s12933-023-01919-z
6. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. *Int J Mol Sci* 2022;23(7): 3587. http://doi.org/10.3390/ijms23073587
7. Jankauskas SS, Kansakar U, Varzideh F, et al. *Metabolism* 2021;125: 154910. http://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154910
8. Shah S, Thakar CV. *Cardiol Clin* 2019;37(3): ix-x. http://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.011
9. Sagoo MK, Gnudi L. *Methods Mol Biol* 2020;2067: 3-7. http://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1
10. Braunwald E. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;62(4): 298-302. http://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.003
11. Zelniker TA, Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(4): 422-434. http://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031
12. Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;358(1): 94-102. http://doi.org/10.1124/jpet.116.232025
13. Halimi S, Vergès B. *Diabetes Metab* 2014;40(6): S28-S34. http://doi.org/ 10.1016/S1262-3636(14)72693-X
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. *N Engl J Med* 2019;380(24): 2295-2306. http://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744
15. Rieg T, Vallon V. *Diabetologia* 2018;61(10): 2079-2086. http://doi.org/10.1007/s00125-018-4654-7
16. Minami T, Kameda A, Terauchi Y. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22(16): 2087-2094. http://doi.org/10.1080/14656566.2021.1939675
17. Charytan DM, Mahaffey KW, Jardine MJ, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2023;11(3): e003270. http://doi.org/10.1136/bmjdrc-2022-003270
18. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, et al. *Circulation* 2024;149(6): 450-462. http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584
19. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. *Curr Med Res Opin* 2014;30(2): 163-175. http://doi.org/10.1185/03007995.2013.850066
20. Yang T, Lu M, Ma L, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(11): 1325-1332. http://doi.org/10.1007/s00228-015-1923-y
21. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. *Int J Clin Pract* 2013;67(12): 1267-1282. http://doi.org/10.1111/ijcp.12322
22. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5): 467-477. http://doi.org/10.1111/dom.12273
23. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8): 812-819. http://doi.org/10.1111/dom.12684.
24. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, et al. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(11): 3327-3336. http://doi.org/10.1111/dom.15232
25. Inagaki N, Harashima S, Maruyama N, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15: 89. http://doi.org/10.1186/s12933-016-0407-4
26. Blonde L, Patel C, Bookhart B, et al. *Curr Med Res Opin* 2018;34(6): 1143-1152. http://doi.org/10.1080/03007995.2018.1458709
27. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8): 783-794. http://doi.org/10.1111/dom.12670
28. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1): 99. http://doi.org/10.1186/s12933-019-0903-4
29. Sridhar VS, Neuen BL, Fletcher RA, et al. *Diabetes Obes Metab* 2023;25(8): 2331-2339. http://doi.org/10.1111/dom.15112
30. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9): 691-704. http://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4
31. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. *Circulation* 2017;136(3): 249-259. http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190
32. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(23): 2628-2639. http://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009
33. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(1): 27-35. http://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30384-5
34. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(5): 1128-1139. http://doi.org/10.1681/ASN.2019111168
35. Sarraju A, Li J, Cannon CP, et al. *Am Heart J* 2021;233: 141-148. http://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.12.008
36. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(12): 1705-1714. http://doi.org/10.2215/CJN.10140620
37. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. *Endocr Pract* 2023;29(5): 305-340. http://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001
38. Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, et al. *Am J Kidney Dis* 2022;79(2): 244-256. http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.005

39. Sarraju A, Bakris G, Cannon CP, et al. *J Am Coll Cardiol* 2022;80(18): 1721-1731. http://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.772. PMID: 36302584

40. Aguilar-Gallardo JS, Correa A, Contreras JP. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8(3): 311-321. http://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab056

41. Fletcher RA, Arnott C, Rockenschaub P, et al. *J Am Heart Assoc* 2023;12(13): e028516. http://doi.org/10.1161/JAHA.122.028516

42. Seufert J, Laubner K. *Internist (Berl)* 2019;60(9): 903-911. http://doi.org/10.1007/s00108-019-065

43. Draznin B, et al. *Diabetes Care* 2022;45: 125-143. http://doi.org/10.2337/dc22-S009

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАНАГЛІФЛОЗИНУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Романуха В. В., Гринів О. І., Нищук-Олійник Н.Б., Малініна Н. Р.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
vromanuha@gmail.com

Цукровий діабет 2 типу є найважливішою медико-соціальною проблемою сучасності, що обумовлено його значною поширеністю, високим рівнем інвалідизації та смертності. Поширеність цукрового діабету 2 типу у хворих із хронічною серцевою недостатністю має важливе значення внаслідок безпосереднього впливу на перебіг хронічної серцевої недостатності і відповідних змін у традиційних підходах щодо визначення індивідуального ризику несприятливих подій, оптимальної стратегії діагностики та лікування. Крім того, цукровий діабет 2 типу є фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок і її термінальної стадії. Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) є відносно новим класом препаратів, що використовуються для лікування цукрового діабету 2 типу. Застосування іНЗКТГ-2 у повсякденній клінічній практиці викликає інтерес не тільки в ендокринологів, а й у лікарів суміжних спеціальностей. У статті представлено огляд досліджень ефективності та безпеки лікарського засобу з групи іНЗКТГ2 – канагліфлозину. Канагліфлозин є іНЗКТГ-2 з додатковим по відношенню до інших представників цього класу подвійним інсулінонезалежним механізмом дії, пов'язаним з інгібуванням не тільки НЗКТГ-2 нирок, а й НЗКТГ-1 у кишечнику та нирках, що може сприяти кращому контролю глікемії, у тому числі постпрандіальної. У клінічних дослідженнях було показано, що канагліфлозин був ефективним щодо зниження ризику несприятливих серцево-судинних подій, а також знижував ризики, пов'язані із серцевою недостатністю, у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Доведені нефропротективні властивості канагліфлозину лягли в основу зареєстрованого показання щодо зниження ризику прогресування ниркових і серцево-судинних наслідків у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і діабетичною нефропатією. Сприятливий профіль безпеки та переносимості препарату уможливлює його широке застосування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Для наукового огляду використано дані наукометричних баз PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar тощо та проведено аналіз наукових монографій. Під час відбору 43 праць для написання статті застосовували інформаційно-аналітичний контент-аналіз, обирали останні публікації із досліджуваної проблематики.

Ключові слова: інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу, цукровий діабет, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, огляд.

RATIONALE FOR THE USE OF CANAGLIFLOZIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

V. V. Romanukha, O. I. Hryniv, N. B. Nyshchuk-Oliinyk, N. R. Malinina

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
vromanuha@gmail.com

Type 2 diabetes mellitus is the most important medical and social problem of our time due to its high prevalence, high level of disability and mortality. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic heart failure is important because of its direct impact on the course of chronic heart failure and the consequent changes in traditional approaches to determining individual risk of adverse events and optimal diagnostic and treatment strategies. In addition, diabetes mellitus is a risk factor for the development of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2-i) are a relatively new class of drugs used to treat type 2 diabetes mellitus. The use of SGLT-2-i in everyday clinical practice is of interest not only to endocrinologists but also to physicians in related specialties. This article presents a review of efficacy and safety studies of one drug in the SGLT-2-i class, canagliflozin. Canagliflozin is an SGLT-2 inhibitor with an additional dual insulin-independent mechanism of action compared with other members of this class, involving inhibition of not only renal SGLT-2 but also intestinal and renal SGLT-1, which may contribute to improved glycaemic control, including postprandial glycaemia. In clinical trials, canagliflozin has been shown to effectively reduce the risk of adverse cardiovascular events and to reduce the risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Canagliflozin's proven nephroprotective properties formed the basis for its approved indication to reduce the risk of progression of renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. The drug's favorable safety and tolerability profile allows its widespread use in patients with type 2 diabetes mellitus. The scientific review was carried out using data from the scientometric databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, etc., and by analyzing scientific textbooks and monographs. The following research methods were used to select 43 papers for the article: information-analytical comparative content analysis; the most recent publications on the subject under study were selected.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, diabetes mellitus, heart failure, chronic kidney disease, review.