

Ревматологічні перспективи для інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (Огляд літератури)

Є. Д. Єгудіна¹, С. А. Трипілка²

¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ

²Медичний центр «Здоров'я», м. Харків

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) здійснили революцію в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, покращивши контроль рівня глюкози в крові й зменшивши наслідки цього захворювання та смертність. Згодом ці препарати були схвалені для лікування багатьох хронічних захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок (ХХН), атеросклеротичної хвороби серця та серцевої недостатності. Наразі з'являється все більше доказів того, що іНЗКТГ-2 можуть відігравати певну роль у лікуванні різноманітних ревматологічних захворювань – подагри, системного червоного вовчака (СЧВ) та вовчакового нефриту (ВН).

У статті здійснено аналіз сучасних літературних даних щодо застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, зокрема подагрою, СЧВ та ВН. Проведено аналітичний огляд наукової літератури (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) з використанням аналізу інформації з наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus та Google Scholar за період 2020–2024 рр. При цьому не були виключені основні публікації попередніх років. Для пошуку використовували такі ключові слова: «інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу», «системний червоний вовчак», «люпус-нефрит», «подагра», «лікування», «прогноз».

іНЗКТГ-2 демонструють потенціал у лікуванні гіперурикемії, знижуючи захворюваність на подагру завдяки здатності знижувати рівень сечової кислоти в крові, а їхні кардіо- та нефропротективні ефекти є важливими для пацієнтів із подагрою. Застосування іНЗКТГ-2 пов'язане зі зменшенням потреби в уратзнижувальній терапії та колхіцині у хворих на подагру й ЦД 2-го типу. Також відзначається зниження частоти рецидивного нефролітіазу серед нових ініціаторів іНЗКТГ-2.

іНЗКТГ-2 відіграють додаткову роль у лікуванні уражень нирок із протеїнурією, пов'язаних із фоновими аутоімунними станами, завдяки своїм нефропротективним властивостям. Застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ВН асоціюється зі зниженням активності СЧВ, середньої добової дози преднізону та рівня добової протеїнурії. У пацієнтів із СЧВ, які застосовували іНЗКТГ-2, виявлено серцево-ниркову користь, зниження частоти розвитку термінальної ХХН та серцевої недостатності. Також у цієї групи пацієнтів відзначався значно нижчий ризик розвитку ВН, необхідності трансплантації нирок, серцевої недостатності та загальної смертності. Слід враховувати побічні ефекти, пов'язані з прийомом іНЗКТГ-2, серед яких найчастішими є інфекції сечовивідних шляхів, що є особливо актуальним для пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. іНЗКТГ-2 найбільш доцільно призначати пацієнтам із легким або помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, особливо за наявності вираженої протеїнурії. Розпочинати терапію іНЗКТГ-2 слід після завершення початкового інтенсивного імуносупресивного лікування гломерулонефриту, на етапі переходу пацієнта до підтримувальних доз імуносупресантів і глюкокортикоїдів.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, системний червоний вовчак, люпус-нефрит, подагра, лікування, прогноз.

Rheumatological perspectives on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (Literature review)

Ye. D. Yehudina, S. A. Trypilka

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have revolutionized the treatment of type 2 diabetes (T2D), improving blood sugar control, reducing disease complications, and lowering mortality. These drugs were later approved for the treatment of multiple chronic diseases, including chronic kidney disease (CKD), atherosclerotic cardiovascular disease, and heart failure. Increasing evidence now suggests that SGLT2i may play a role in the management of various rheumatologic conditions – gout, systemic lupus erythematosus (SLE), and lupus nephritis (LN).

The article presents current literature on the use of SGLT2i in patients with rheumatic diseases, specifically gout, SLE, and LN. An analytical review of the literature (observational and cohort studies, randomized clinical trials, meta-analyses, and review articles) was conducted using data from scientometric databases including PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar from 2020 to 2024. Key earlier works were not excluded. The following keywords such as “sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors”, “systemic lupus erythematosus”, “lupus nephritis”, “gout”, “treatment”, and “prognosis” were used. SGLT2i demonstrate potential in treating hyperuricemia and reducing the incidence of gout by lowering blood uric acid levels. Their cardio- and nephroprotective effects are crucial for gout patients. The use of SGLT2i is associated with reduced need for urate-lowering therapy and colchicine in patients with gout and T2D. A decrease in recurrent nephrolithiasis has been observed among new initiators of SGLT2i.

SGLT2i play an additional role in treating proteinuria-related kidney damage associated with underlying autoimmune conditions due to their nephroprotective benefits. In LN patients, SGLT2i reduce SLE activity, average daily prednisone dose, and daily proteinuria. Cardiovascular and renal benefits include a lower incidence of end-stage CKD and heart failure in SLE patients using SGLT2i. SLE patients treated with SGLT2i have a significantly lower risk of developing LN, requiring kidney transplantation, heart failure, and all-cause mortality. Adverse effects should be taken into account when using SGLT2i, with the most common being urinary tract infections, which is particularly relevant for patients receiving immunosuppressive drugs. SGLT2i are most appropriate for patients with mild to moderate reductions in glomerular filtration rate, especially in the presence of significant proteinuria. SGLT2i therapy should be initiated after completing the initial intensive immunosuppressive treatment for glomerulonephritis, once the patient transitions to maintenance doses of immunosuppressants and glucocorticoids.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, gout, treatment, prognosis.

Усього за десять років інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) здійснили революцію в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, покращивши контроль рівня глюкози в крові та зменшивши наслідки цього захворювання й смертність. Встановлено їхні серцево-ниркові переваги в зниженні ризику розвитку та прогресування серцево-судинних атеросклеротичних захворювань, покращенні перебігу серцевої недостатності, зменшенні вираженості протеїнурії та запобіганні прогресування термінальної стадії ниркової недостатності. Ці препарати отримали схвалення для лікування багатьох хронічних захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок (ХХН), атеросклеротичної хвороби серця та серцевої недостатності.

Пацієнти з аутоімунними захворюваннями становлять групу населення, яка, як відомо, схильна до високого ризику розвитку серцево-судинних і ниркових захворювань, тому можна припустити, що вони також можуть отримати користь від прийому іНЗКТГ-2. Інтерес до цих препаратів у ревматологічному середовищі зріс останніми роками. Наразі з'являється дедалі більше доказів того, що іНЗКТГ-2 можуть відігравати певну роль у лікуванні різноманітних ревматологічних захворювань – подагри, системного червоного вовчак (СЧВ) та вовчакового нефриту (ВН).

У межах цієї наукової роботи здійснено аналіз поточних літературних даних щодо застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, зокрема подагрою, СЧВ та ВН, з метою підкреслити перспективи використання іНЗКТГ-2 в ревматології, їхні переваги та ризики, визначити, яким пацієнтам і коли доцільно призначати цю групу препаратів.

Аналітичний огляд літературних даних (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) проведено за допомогою інформаційного аналізу наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus та Google Scholar за період 2020–2024 рр., при цьому не були виключені основні публікації попередніх років. Для пошуку використовували такі ключові слова: «інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу», «системний червоний вовчак», «люпус-нефрит», «подагра», «лікування», «прогноз».

Роль іНЗКТГ-2 у менеджменті пацієнтів із подагричним артритом

ЦД 2-го типу пов'язаний із ризиком розвитку гіперурікемії через інсулінорезистентність або гіперінсулінемію, яка зменшує секрецію уратів із сечею [1]. Гіперурікемія, своєю чергою, асоційована з ризиком прогресування діабетичної нефропатії та серцево-судинних за-

хворювань [2]. Аналіз продемонстрував, що зниження рівня уратів у крові на тлі лікування іНЗКТГ-2 сприяє зниженню серцево-судинної смертності [3].

У дослідженні E. J. van Bommel et al. [4] різні іНЗКТГ-2 знижували рівень уратів у крові на 0,3–0,9 мг/дл. Близько 70% елімінації уратів припадає на нирки, і іНЗКТГ-2 можуть сприяти виведенню більшої кількості сечової кислоти (СК) через транспортер глюкози 9 в обмін на зворотне захоплення глюкози шляхом збільшення концентрації глюкози в клубочковому фільтраті [5]. Крім того, іНЗКТГ-2 посилюють секрецію уратів із сечею у каналцях, імовірно, шляхом пригнічення ниркових каналцевих транспортерів уратів, як-от URAT1, зі збільшенням доставки глюкози в просвіт, що також сприяє секреції уратів із сечею [6]. Також іНЗКТГ-2 посилюють сіртуїн-1, який пригнічує ксантиноксидазу та знижує рівень уратів у крові [7]. Слід зазначити, що гострі спалахи подагри активують запалення, а іНЗКТГ-2 значно пригнічують ці процеси за рахунок зменшення активності NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) інфламасом і подальшої секреції інтерлейкіну-1 β у пацієнтів із ЦД 2-го типу [8].

Популяційне когортне дослідження 2020 р. відстежувало 295 907 дорослих із ЦД 2-го типу у США, які починали прийом іНЗКТГ-2 або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП1), упродовж 2013–2017 рр. Дослідники повідомили, що в групі іНЗКТГ-2 ризик новодіагностованої подагри був на 36% нижчим (коефіцієнт ризику (КР) 0,64; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,57–0,72]) [9]. Дослідження 2021 р. також показало, що іНЗКТГ-2 зменшують захворюваність на подагру порівняно з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) на 11% (скоригований КР (сКР) 0,86; 95% ДІ [0,78–0,95]) [10]. Подібне порівняння було проведено й у 2023 р. серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які приймали іНЗКТГ-2 або іДПП-4 протягом 5 років. Особи, які приймали іНЗКТГ-2, мали на 34% меншу ймовірність загострення подагри та на 48% менше звернень до відділень первинної медичної допомоги або госпіталізації з приводу подагри [11]. Ще більш виражені зміни були продемонстровані й у дослідженні 2024 р. [12], в якому пацієнти з подагрою, які почали прийом іНЗКТГ-2, мали нижчий рівень уратів порівняно з тими, хто приймав сульфонілсечовину. 43,5% пацієнтів у групі іНЗКТГ-2 досягли цільового рівня СК у сироватці крові < 6 мг/дл порівняно з 4,2% в ініціаторів сульфонілсечовини. Після коригування різниці в зміні рівня СК між групами становила –1,8 мг/дл (95% ДІ [від –2,7 до –0,9]) на користь іНЗКТГ-2. Ці результати свідчать про те, що іНЗКТГ-2

можуть сприяти зниженню рівня СК у пацієнтів із подагрою, незалежно від наявності ЦД 2-го типу.

Крім того, застосування ІНЗКТГ-2 асоційоване зі зменшенням потреби в уратзнижувальній терапії (УЗТ) для лікування подагри у пацієнтів із подагрою та ЦД 2-го типу. У 5-річному когортному дослідженні, опублікованому у 2024 р., початок застосування ІНЗКТГ-2 асоціювався зі зниженням на 31% ризику початку УЗТ (КР 0,69; 95% ДІ [0,64–0,75]) і на 18% нижчим ризиком потреби в прийомі колхіцину (КР 0,82; 95% ДІ [0,75–0,89]) [13]. Також в осіб, які приймали ІНЗКТГ-2, відзначено дещо нижчий КР медичних візитів, пов'язаних із подагрою (КР 0,94; 95% ДІ [0,90–0,99]) порівняно з пацієнтами, які отримували арГГП1. Це дає додаткові підстави для застосування терапії ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із подагрою, особливо у тих, у кого спостерігається високий ризик множинної захворюваності та поліпрагмазії.

У 2024 р. опубліковано дослідження порівняльної ефективності ІНЗКТГ-2 при рецидивному нефролітіазі у пацієнтів із вже наявним нефролітіазом або подагрою [14]. Частота рецидивного нефролітіазу була на 33% нижчою серед нових ініціаторів ІНЗКТГ-2 порівняно з арГГП1, що відповідало абсолютному зниженню ризику на 51 подію активного нефролітіазу на 1000 людино-років спостереження (кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати для запобігання одній події (NNT), становила 20) та на 219 подій нефролітіазу серед пацієнтів, у кого нещодавно був активний нефролітіаз (NNT 5) [14]. Аналогічне зниження співвідношення показників спостерігалось серед пацієнтів із супутньою подагрою, з одночасним зниженням рецидивів подагри. Переваги ІНЗКТГ-2 для лікування нефролітіазу зберігалися у вторинному аналізі, аналізі

чутливості та аналізі підгруп, зокрема серед тих, хто приймав тiazидні діуретики, а також для подій нефролітіазу, що вимагали відвідування відділення невідкладної допомоги або госпіталізації [14]. Тож дослідники дійшли висновку, що ІНЗКТГ-2 можуть бути корисним доповненням до наявних методів лікування пацієнтів із нефролітіазом для одночасного контролю рецидиву нефролітіазу та супутніх захворювань, зокрема подагри.

ІНЗКТГ-2 демонструють потенціал у лікуванні гіперурикемії та подагри завдяки здатності знижувати рівень СК у крові, їхнім кардіо- та нефропротективним ефектам, що є важливим для пацієнтів із коморбідними станами. Перелік досліджень щодо застосування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із гіперурикемією, подагрою та нефролітіазом продемонстровано в табл. 1.

Отже, у пацієнтів із гіперурикемією, подагрою та ЦД 2-го типу ІНЗКТГ-2 є препаратами вибору завдяки їхнім численним плейотропним ефектам і вираженій гіпоурикемічній дії. У майбутньому доцільно провести проспективні дослідження застосування ІНЗКТГ-2 серед пацієнтів із подагрою, з урахуванням рівнів сироваткових уратів, клінічних кінцевих точок подагри та біомаркерів, щоб краще зрозуміти сприятливий вплив ІНЗКТГ-2 у цієї категорії пацієнтів.

Роль ІНЗКТГ-2 у менеджменті пацієнтів із СЧВ та люпус-нефритом

Лікування захворювання нирок із протеїнурією є особливо актуальним завданням для ревматологів. Існують дані, що ІНЗКТГ-2 можуть відігравати додаткову роль у лікуванні уражень нирок, пов'язаних із фонними аутоімунними станами.

Таблиця 1

Дослідження щодо застосування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із гіперурикемією, подагрою та нефролітіазом

Дослідження	Популяція пацієнтів	Тривалість спостереження	Висновки
M. Fralick, Ann Intern Med, 2020 [9]	295 907 дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу	Не вказано	У групі ІНЗКТГ-2 ризик новодіагностованої подагри був на 36% нижчим
M.-C. Chung, JAMA Netw Open, 2021 [10]	47 905 пацієнтів із ЦД 2-го типу	1,6 року в середньому	ІНЗКТГ-2 знижували рівень захворюваності на подагру порівняно з іДПП-4 на 11%, найбільш виражено – дапагліфозин (на 14%)
N. McCormick, Ann Intern Med, 2023 [11]	29 501 пацієнт із подагрою та ЦД 2-го типу; 9 727 пацієнтів-ініціаторів ІНЗКТГ-2; 9 727 пацієнтів-ініціаторів іДПП-4	1,3 року в середньому	ІНЗКТГ-2 зменшували ймовірність загострення подагри на 34%, звернень до відділень первинної медичної допомоги та госпіталізації з приводу подагри – на 48% порівняно з іДПП-4
C. Yokose, Semin Arthritis Rheum, 2024 [12]	56 пацієнтів із подагрою та ЦД 2-го типу: 28 ініціаторів ІНЗКТГ-2; 28 ініціаторів сульфонілсечовини	90 днів	У групі ІНЗКТГ-2 43,5% пацієнтів досягли цільового рівня СК у сироватці крові < 6 мг/дл порівняно з 4,2% в ініціаторів сульфонілсечовини
G. Challener, Arthritis Rheumatol, 2024 [13]	23 600 пацієнтів із подагрою та ЦД 2-го типу: 11 800 ініціаторів ІНЗКТГ-2; 11 800 ініціаторів арГГП1	5 років	Застосування ІНЗКТГ-2 асоціювалося зі зниженням на 31% ризику початку УЗТ і на 18% нижчим ризиком потреби в прийомі колхіцину
A. G. Marshall, BMJ, 2024 [14]	20 000 пацієнтів із наявним нефролітіазом або подагрою: 10 000 ініціаторів ІНЗКТГ-2; 10 000 ініціаторів інших гіпоглікемічних препаратів	2 роки	Застосування ІНЗКТГ-2 асоціювалося зі зниженням на 33% частоти рецидивного нефролітіазу порівняно з арГГП1

Примітки: арГГП1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; СК – сечова кислота; УЗТ – уратзнижувальна терапія; ЦД – цукровий діабет.

Масштабні клінічні дослідження неодноразово підтверджували нефропротективні переваги іНЗКТГ-2 – як у монотерапії, так і при додаванні до блокторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що є поточним стандартом лікування ХХН із протеїнурією. У пацієнтів з аутоімунним гломерулонефритом часто спостерігається стійка залишкова протеїнурія, попри максимальну блокаду РААС, оптимізацію артеріального тиску та уникнення інших нефротоксинів.

Першою науковою роботою, присвяченою застосуванню іНЗКТГ-2 у пацієнтів з аутоімунним гломерулонефритом, було дослідження «Дапагліфлозин та профілактика несприятливих наслідків при хронічній хворобі нирок» (DAPA-CKD), яке включало 270 пацієнтів з IgA-нефропатією. Застосування дапагліфлозину у цих пацієнтів було пов'язане зі зменшенням прогресування захворювання нирок і зниженням альбумінурії [15].

Відтоді інтерес до використання іНЗКТГ-2 поширився й на інші гломерулонефropатії, зокрема на ВН – гломерулонефрит, при якому імуносупресивна терапія відіграє основну роль у лікуванні. Декілька досліджень продемонстрували безпеку та ефективність застосування іНЗКТГ-2 при СЧВ та ВН. Дані цих досліджень узагальнено в табл. 2.

Дослідження Н. Wang et al. [16] показало, що додавання дапагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів із СЧВ добре переносилося під час дослідження фази І/ІІ. У 44,7% пацієнтів спостерігався активний ВН, який визначався як протеїнурія понад 0,5 г/24 год. Дапагліфлозин у дозі 10 мг було додано до стандартної терапії, а пацієнти перебували під наглядом упродовж наступних 6 міс. Вторинні кінцеві точки цього дослідження включали індекс активності захворювання СЧВ (SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), який знизився під час дослідження з

4,24 до 3,97 бала, проте ці зміни не були статистично значущими [16]. Від початкового рівня до 6-місячного спостереження середня добова доза преднізону знизилася на 30% (з 1421 до 1067 мг). Медіана білка в добовій сечі залишалася незмінною у пацієнтів з активним ВН протягом усього дослідження [16]. Слід зазначити, що початковий бал SLEDAI (середній – 4,24) свідчив про відносно низьку активність захворювання, пов'язаного із СЧВ, на момент включення пацієнтів у дослідження [16].

У пілотному дослідженні за участю 5 пацієнтів із підтвердженим біопсією ВН додавання емплагліфлозину (10 мг/день) до поточної імуносупресивної терапії сприяло поліпшенню протеїнурії (середнє вихідне значення – 2,2 г/добу; через 8 тиж. – 1,2 г/добу). Автори не відзначили суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) серед цих пацієнтів [17].

Дослідження Х. Y. Zhao та співавт. [18] також включало огляд 9 пацієнтів із підтвердженим біопсією ВН, які отримували іНЗКТГ-2 протягом 2 місяців. Подальша оцінка показала зниження протеїнурії серед усіх 9 пацієнтів у діапазоні від 29,6% до 96,3%.

ІНЗКТГ-2 забезпечують значну користь для нирок і подібні результати безпеки (порівняно з іДПП-4) у пацієнтів із СЧВ і ЦД 2-го типу, згідно з результатами дослідження, опублікованого в журналі *Arthritis & Rheumatology* [19]. Дослідники оцінили ефективність та безпеку іНЗКТГ-2 (порівняно з іДПП-4) для профілактики серцево-судинних захворювань і ниркових ускладнень у пацієнтів як із СЧВ, так і з ЦД 2-го типу. Дані електронних медичних записів були отримані з великої групи страхувальників, яка охоплювала 92 медичні центри по всій території США. Основні наслідки включали ниркові події (гостре ураження нирок (ГУН), ХХН, термінальну стадію ниркової

Таблиця 2

Дослідження щодо застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СЧВ та люпус-нефритом

Дослідження	Популяція пацієнтів	Тривалість спостереження	Висновки
Н. Wang, RMD Open, 2022 [16]	38 пацієнтів із СЧВ – ініціатори іНЗКТГ-2; 17 пацієнтів з активним ВН (протеїнурія > 0,5 г/24 год на момент початку лікування)	6 міс.	Зниження SLEDAI з 4,24 до 3,97; зниження середньої добової дози преднізону на 30%
E. Morales, Ann Rheum Dis 2022 [17]	5 пацієнтів із ВН, підтвердженим біопсією	2 міс.	Середня протеїнурія знизилася з 2,2 г/добу до 1,2 г/добу. Значних змін ШКФ не зафіксовано
X. Y. Zhao, Ann Rheum Dis, 2023 [18]	9 пацієнтів із ВН, підтвердженим біопсією	2 міс.	Протеїнурія знизилася на 29,6–96,3%. ШКФ була стабільною протягом періоду лікування
K. S. Ma, Arthritis Rheumatol, 2024 [19]	Пацієнти із СЧВ та ЦД 2-го типу. 2165 пацієнтів приймали іНЗКТГ-2; ще 2165 пацієнтів – іДПП-4	753,1 ± 479,2 дня	Зниження ризиків кардіоренальних ускладнень: гострої ниркової недостатності, ХХН, термінальної стадії ниркової недостатності, серцевої недостатності
F. S. Yen, JAMA Netw Open, 2024 [20]	31 790 пацієнтів із СЧВ та ЦД 2-го типу	Не вказано	Нижчий ризик ВН (сКР 0,55; 95% ДІ [0,40–0,77]), діалізу (сКР 0,29; 95% ДІ [0,17–0,48]), трансплантації нирки (сКР 0,14; 95% ДІ [0,03–0,62]), серцевої недостатності (сКР 0,65; 95% ДІ [0,53–0,78]) та смертності від усіх причин (сКР 0,35; 95% ДІ [0,26–0,47])

Примітки: аргГП1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; сКР – скоригований коефіцієнт ризику; СЧВ – системний червоний вовчак; SLEDAI – індекс активності захворювання СЧВ; ВН – вовчаковий нефрит; ЦД – цукровий діабет; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

недостатності (ТНН)), серцево-судинні події (серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт), інфекційні наслідки, показники безпеки та смертності від усіх причин. До дослідження увійшли 2165 пацієнтів (середній вік 58,2 року; 89,5% жінок), які отримували іНЗКТГ-2, і 2165 пацієнтів (середній вік 58,3 року; 90,2% жінок), які отримували іДПП-4 [19]. Після 753,1 дня (у середньому) спостереження було виявлено нижчі ризики смертності від усіх причин (КР 0,89; 95% ДІ [0,65–1,21]) та випадків ВН (КР 0,67; 95% ДІ [0,38–1,15]) серед осіб, які приймали іНЗКТГ-2, порівняно з іДПП-4. Застосування іНЗКТГ-2 асоціювалося з нижчими ризиками ГУН (КР 0,49; 95% ДІ [0,39–0,63]), ХХН (КР 0,61; 95% ДІ [0,50–0,76]) і ТНН (КР 0,40; 95% ДІ [0,20–0,80]) [19]. Серед серцево-судинних наслідків не виявлено суттєвих відмінностей між групами щодо ризику виникнення інфаркту міокарда (КР 0,81; 95% ДІ [0,54–1,23]) або інсульту (КР 1,03; 95% ДІ [0,74–1,44]), проте застосування іНЗКТГ-2 асоціювалося зі зниженим ризиком розвитку серцевої недостатності (КР 0,72; 95% ДІ [0,56–0,92]) [19]. Дослідники дійшли висновку, що, завдяки відомій серцево-нирковій користі та потенційному впливу на зниження частоти розвитку термінальної ХХН і серцевої недостатності, іНЗКТГ-2 можуть стати новою загальноприйнятною додатковою терапією для пацієнтів із СЧВ [19].

Ще одне велике багатодієвотне когортне дослідження проводилося з метою оцінки зв'язку між застосуванням іНЗКТГ-2 та виникненням і прогресуванням ВН, інших наслідків для нирок і серця у пацієнтів із СЧВ і ЦД 2-го типу [20]. Осіб було поділено на 2 групи – із застосуванням або без застосування іНЗКТГ-2 – методом зіставлення за оцінками схильності 1:1. Особи, які приймали іНЗКТГ-2, мали значно нижчий ризик розвитку ВН (сКР 0,55; 95% ДІ [0,40–0,77]), діалізу (сКР 0,29; 95% ДІ [0,17–0,48]), трансплантації нирки (сКР 0,14; 95% ДІ [0,03–0,62]), серцевої недостатності (сКР 0,65; 95% ДІ [0,53–0,78]) та смертності від усіх причин (сКР 0,35; 95% ДІ [0,26–0,47]) порівняно з особами, які не приймали іНЗКТГ-2 [20]. Отже, результати демонструють, що іНЗКТГ-2 мають нефро- та кардіопротективні переваги для пацієнтів із СЧВ.

Існують імовірні пояснення того, чому застосування іНЗКТГ-2 пов'язане з нижчим ризиком виникнення ВН та покращенням перебігу вже наявного ураження нирок на тлі СЧВ. Дані свідчать про те, що іНЗКТГ-2 зменшують вираженість запалення кількома механізмами. По-перше, іНЗКТГ-2 можуть збільшувати натрійурез, що запускає механізм тубулогломерулярного зворотного зв'язку [21]. Цей механізм призводить до вазоконстрикції аферентних артерій, що послаблює внутрішньоклубочкову гіпертензію, знижує напругу зсуву в клубочках та рівень білка в сечі. Це також зменшує навантаження на ниркові каналці, потребу в кисні та ймовірність пошкодження [22]. По-друге, іНЗКТГ-2 можуть чинити імуномодулювальну дію через зниження концентрації аутоантитіл до дволанцюгової ДНК, зменшення відкладення імунних комплексів у тканинах нирок і послаблення дисфункції нирок та розвитку ВН [18]. По-третє, іНЗКТГ-2 можуть підвищувати утворення кетонів і блокувати запалення, спричинене

не ліпополісахаридом та опосередковане NLRP3 [18]. Вони також впливають на поляризацію макрофагів через взаємодію зі шляхами mTOR (mechanistic Target of Rapamycin – механістична мішень рапаміцину) і AMP-активованої протеїнкінази (Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase) [18]. По-четверте, ця група препаратів допомагає знизити окиснювальний стрес, зменшити концентрацію прозапальних цитокінів і вираженість запалення, послабити пошкодження подоцитів та регулювати ендотеліальну дисфункцію нирок [23]. У моделях *in vitro* було показано, що іНЗКТГ-2 пригнічують секрецію прозапальних цитокінів ендотеліальними клітинами [24]. іНЗКТГ-2 також можуть мати додаткові переваги при аутоімунних захворюваннях через зміну опосередкованих Т-клітинами процесів [25, 26]. Нещодавно було повідомлено, що канагліфлозин пригнічує активацію Т-клітин, а також проліферацію Т-клітин шляхом зниження регуляції мішені рапаміцинового комплексу 1 (mTORC1) у ссавців. Через численні внутрішньоклітинні механізми канагліфлозин пригнічує секрецію кількох прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-17 та інтерферону- γ [25].

Особливий інтерес для ревматологів становить нещодавнє дослідження, опубліковане в *Annals of Rheumatic Diseases*, в якому повідомляється, що іНЗКТГ-2 знижують пошкодження подоцитів в експериментальних моделях ВН [26]. Мишачі моделі із ВН (миші MRL / lpr – Murphy Roths Large / lymphoproliferation) лікували емагліфлозином, що сприяло значному поліпшенню рівня креатиніну та зниженню протеїнурії. Гістологічна оцінка показала, що у мишей, лікованих емагліфлозином, спостерігалось менше згладжування відростків стоп, що, на думку авторів, пов'язано з меншою активацією інфламасом та підвищеною аутофагією [18].

Слід зазначити, що пацієнти із СЧВ мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань через запалення судин [27]. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрував, що застосування іНЗКТГ-2 асоціюється із запобіганням розвитку серцевої недостатності та уповільненням її прогресування на різних стадіях, забезпечуючи користь особам як із ЦД 2-го типу, так і без нього [28]. Це дослідження підтвердило, що застосування іНЗКТГ-2 пов'язане зі значно нижчим ризиком розвитку серцевої недостатності у хворих на СЧВ на ЦД 2-го типу порівняно з даними пацієнтів, які не застосовують іНЗКТГ-2 [28]. Крім того, постійний захисний зв'язок спостерігався в різних аналітичних моделях протягом 1–5 років спостереження у пацієнтів із рівнем лікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 7\%$ і нормальною або порушеною функцією нирок [27].

Смертність пацієнтів із СЧВ приблизно вдвічі вища, ніж в осіб без цього захворювання [29]. Численні ускладнення, пов'язані з ЦД, також підвищують ризик смерті [30]. У хворих із поєднанням СЧВ і ЦД 2-го типу ризик смертності значно вищий, ніж у тих, хто має лише одне з цих захворювань [31]. Систематичний огляд і метааналіз РКД продемонстрували, що застосування іНЗКТГ-2 асоціюється зі зниженням ризику смертності для пацієнтів незалежно від наявності

ЦД 2-го типу або ХХН [32]. Для пацієнтів із СЧВ та ЦД 2-го типу застосування іНЗКТГ-2 було пов'язане зі значно зниженим ризиком смертності від усіх причин порівняно з лікуванням без іНЗКТГ-2 [20]. Зменшення смертності, що спостерігається у пацієнтів із СЧВ, які приймали іНЗКТГ-2, може бути зумовлене зв'язком між застосуванням цього класу препаратів і зниженням частоти ВН, діалізу, трансплантації нирки та серцевої недостатності [20].

Побічні події на тлі застосування іНЗКТГ-2

Попри численні відзначені переваги іНЗКТГ-2, існує кілька потенційних побічних явищ, які слід враховувати. Ідентифікація будь-яких факторів високого ризику у пацієнта дозволяє клініцисту відповідним чином скоригувати терапію. Потенційні побічні ефекти та групи високого ризику наведені в табл. 3.

Найбільш частими побічними явищами при застосуванні іНЗКТГ-2, про які повідомляється, є інфекції сечовивідних шляхів (ІСП) та сечостатевої інфекції, що часто відмічаються у пацієнтів, особливо при одночасному прийомі глюкокортикоїдів (ГК). Блокуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних каналах, іНЗКТГ-2 збільшують кількість глюкози в сечовивідних шляхах, що може зумовлювати розвиток бактеріального середовища. Метааналіз виявив тенденцію до збільшення частоти ІСП на тлі застосування іНЗКТГ-2 (КР 1,07; 95% ДІ [0,99–1,15]) та значного підвищення ризику розвитку уrogenітальних інфекцій (КР 3,75; 95% ДІ [3,00–4,67]) [33]. Цікаво, що дослідження Н. Wang et al. [16] виявило лише 1 випадок ІСП серед 38 пацієнтів із СЧВ протягом 6-місячного періоду, попри стандартне лікування супутніми імуносупресивними препаратами. У дослідженні ефективності й безпеки іНЗКТГ-2 для первинної профілактики серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів із СЧВ і коморбідним ЦД 2-го типу [19] ризик розвитку ІСП не відрізнявся між групами пацієнтів із СЧВ та ЦД 2-го типу, які отримували лікування іНЗКТГ-2 та іДПП-4.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) є ще одним відомим побічним ефектом на тлі застосування іНЗКТГ-2 через стимуляцію кетогенезу, а також, можливо, знижений нирковий кліренс кетонів тлі [34]. іНЗКТГ-2, як правило, не застосовують у пацієнтів із ЦД 1-го типу або в осіб з анамнезом ДКА. Пацієнтів слід попередити про пропуск дози іНЗКТГ-2 у дні голодування (наприклад, через планову операцію або хворобу).

На початку лікування іНЗКТГ-2 слід ретельно контролювати артеріальний тиск. Оскільки іНЗКТГ-2 спричиняють осмотичний діурез, об'єм сечі може збільшуватися на 400–500 мл, що створює ризик гіповолемії й подальшої гіпотензії [35]. У деяких випадках необхідно знизити дозу діуретиків та/або гіпотензивних препаратів або припинити їх прийом.

Слід звернути увагу на початкове очікуване зниження ШКФ, пов'язане з ініціацією прийому іНЗКТГ-2, однак загалом ці препарати продемонстрували захисний ефект щодо розвитку ГУН та прогресування ХХН [33].

Вважається, що іНЗКТГ-2 ізолювано не підвищують ризик розвитку гіпоглікемії. Не виявлено тяжкої гіпоглікемії при застосуванні іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо [33]. Однак, оскільки іНЗКТГ-2 зазвичай застосовуються в комбінації з іншими препаратами для лікування ЦД 2-го типу, лікар повинен усвідомлювати ризики комбінованої терапії. Це може бути особливо актуальним у разі застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СЧВ, оскільки гідроксихлорохін (препарат, який повинен призначатися усім пацієнтам із СЧВ) також асоціюється з ризиком розвитку гіпоглікемії, тому таких пацієнтів слід контролювати щодо виникнення побічних ефектів [36].

Дослідження канагліфлозину показало вищу частоту переломів у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2 [37]. Передбачається, що це може бути пов'язано з потенційними ризиками ортостатичної гіпотензії, а також із фактичним зниженням щільності кісткової тканини [38]. Метааналіз виявив незначну тенденцію до підвищення ризику переломів при застосуванні іНЗКТГ-2 (ВР 1,07; 95% ДІ [0,99–1,16]) [33]. Ревматологам слід враховувати цей ризик, особливо за умови супутнього прийому високих доз ГК, що є додатковим фактором ризику втрати кісткової маси.

Також повідомлялося про підвищений ризик ампутацій нижніх кінцівок при застосуванні іНЗКТГ-2 [33], що повинно враховуватись у пацієнтів із відомими факторами ризику, зокрема тяжкою невропатією, захворюваннями периферичних судин або анамнезом виразок стопи. Механізми цього ризику залишаються нез'ясованими; існує гіпотеза, що гіповолемія може призводити до зниження перфузії тканин, що спричиняє утворення виразок [39].

Для ревматологів слід зазначити, що було зареєстровано окремі випадки розвитку шкірного вузликів поліартеріїту, пов'язаного із застосуванням епагліфлозину [40],

Таблиця 3

Потенційні побічні ефекти застосування іНЗКТГ-2 та фактори ризику їх виникнення

Побічний ефект	Популяція високого ризику
Сечостатевої інфекції, інфекції сечовивідних шляхів	Пацієнти з відомими факторами ризику розвитку сечостатевої інфекції, зокрема супутньої імуносупресії
Діабетичний кетоацидоз	Будь-яка історія діабетичного кетоацидозу; голодування
Гіпотензія/гіповолемія	Одночасне застосування препаратів для зниження артеріального тиску та/або діуретиків
Низькоенергетичні переломи	Інші фактори ризику розвитку остеопорозу, зокрема застосування високих доз глюкокортикоїдів
Ампутація нижньої кінцівки	Тяжка нейропатія, захворювання периферичних судин, виразки стопи, які асоціюються з підвищеним ризиком ампутації

а також анти-НМGCR-позитивної міопатії після прийому дапагліфлозину [41].

Рациональне застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ВН

іНЗКТГ-2 надають лікарям нові можливості для лікування рефрактерних ниркових захворювань із протеїнурією. Однак важливо ретельно визначити оптимальний час для їх призначення. У пацієнтів із нещодавно діагнованим ВН слід своєчасно розпочати імуносупресивну терапію, поєднуючи її з іншими стандартними методами лікування протеїнурії, як-от інгібуванням РААС, суворим контролем артеріального тиску, уникненням нефротоксичних агентів та формуванням здорових звичок (наприклад, відмова від куріння та надмірного вживання алкоголю). Призначення іНЗКТГ-2 слід коригувати відповідно до функції нирок, оскільки порогові значення ШКФ та затверджені показання поза межами ЦД 2-го типу можуть відрізнятися між препаратами цього класу.

Розпочинати терапію іНЗКТГ-2 одночасно з імуносупресивним лікуванням може бути клінічно складно. Очікуване зниження ШКФ на початку прийому іНЗКТГ-2 може бути помилково інтерпретоване як неефективність імуносупресії, що може призвести до необґрунтованого посилення імуносупресивної терапії. Одночасне призначення кількох препаратів із потенційними побічними ефектами ускладнює виявлення джерела небажаних реакцій. Відомо, що іНЗКТГ-2 підвищують ризик розвитку інфекцій, який може посилюватися при одночасному застосуванні з імуносупресантами та ГК. Крім того, лікарі повинні враховувати навантаження на пацієнта через велику кількість лікарських засобів і можливі труднощі з дотриманням режиму терапії при складних хронічних захворюваннях.

іНЗКТГ-2 найбільш доцільно призначати пацієнтам із легким або помірним зниженням ШКФ, особливо за наявності значної протеїнурії. Оптимально розпочинати терапію іНЗКТГ-2 після завершення початкового інтенсивного імуносупресивного лікування гломерулонефриту, коли пацієнт переходить на підтримувальні дози імуносупресантів та ГК. Це допоможе уникнути плутанини, пов'язаної з коливаннями лабораторних показників, та зменшити ризик побічних ефектів. Перед початком терапії іНЗКТГ-2 слід забезпечити стандартне лікування інгібіторами РААС.

Лікарі повинні пам'ятати, що переваги іНЗКТГ-2 проявляються у довгостроковій перспективі, тому початок їх застосування слід відкласти до моменту, коли воно

буде безпечним і з мінімальним ризиком побічних ефектів, аби забезпечити тривале застосування препарату. Очікується, що майбутні дослідження зможуть точно визначити оптимальний час для початку терапії іНЗКТГ-2 у пацієнтів з аутоімунним гломерулонефритом.

ВИСНОВКИ

іНЗКТГ-2 сприяють зниженню концентрації сироваткової СК, профілактують розвиток подагри, а у пацієнтів із вже наявною подагрією – зменшують частоту нападів і потребу в УЗТ та прийомі колхіцину. З огляду на це, іНЗКТГ-2 повинні бути препаратом вибору для лікування ЦД 2-го типу у пацієнтів із гіперурикемією та подагрією. Крім того, іНЗКТГ-2 розглядаються як перспективний засіб для лікування рефрактерних ниркових захворювань із протеїнурією, а саме люпус-нефриту. Масштабні дослідження неодноразово виявляли ренопротекторні переваги іНЗКТГ-2 у поєднанні з блокадою РААС – поточним стандартом лікування ХХН з протеїнурією. Пацієнти з аутоімунним гломерулонефритом часто мають стійку залишкову протеїнурію, попри максимізацію блокади РААС, оптимізацію артеріального тиску та уникнення інших нефротоксинів. Застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ВН зменшує активність захворювання, знижує середню добову дозу преднізону та добову протеїнурію. Виявлено серцево-ниркову користь і зниження частоти розвитку термінальної ХХН та серцевої недостатності у пацієнтів із СЧВ, які отримували іНЗКТГ-2. Особи, які приймали іНЗКТГ-2 (серед пацієнтів із СЧВ), мали значно нижчий ризик розвитку ВН, трансплантації нирки, серцевої недостатності та смертності від усіх причин.

Слід враховувати можливі побічні ефекти на тлі застосування іНЗКТГ-2, серед яких найчастішими є ІСП, що є особливо актуальним для пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. Лікарі повинні бути обізнані щодо факторів ризику виникнення небажаних явищ на тлі лікування іНЗКТГ-2 та здійснювати належний моніторинг пацієнтів.

іНЗКТГ-2 доцільно призначати пацієнтам із легким або помірним зниженням ШКФ, особливо за наявності вираженої протеїнурії. Оптимально розпочинати терапію іНЗКТГ-2 після завершення початкового інтенсивного імуносупресивного лікування гломерулонефриту, на етапі переходу пацієнта до підтримувальних доз імуносупресантів та ГК.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Єгудіна Єлизавета Давидівна – Клініка сучасної ревматології, м. Київ; тел.: (099) 059-54-75. *E-mail:* elizavetaegudina@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8702-5638

Трипілка Світлана Анатоліївна – Медичний центр «Здоров'я», м. Харків. *E-mail:* svtripolka@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6630-9893

Information about the authors

Yehudina Yelyzaveta D. – Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv; tel.: (099) 059-54-75. *E-mail:* elizavetaegudina@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8702-5638

Trypilka Svitlana A. – Medical Center "Health", Kharkiv. *E-mail:* svtripolka@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6630-9893

ПОСИЛАННЯ

- Uchida S, Kumagai T, Chang WX, Tamura Y, Shibata S. Time to target uric acid to retard chronic kidney disease progression. *Contrib Nephrol.* 2018;192:56-68. doi: 10.1159/000484279.
- Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
- Van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuw-dorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney – From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):700-10. doi: 10.2215/CJN.06080616.
- Zapf AM, Woodward OM. SGLT2 Inhibitors and Uric Acid Homeostasis. *Gout Urate Cryst Depos Dis.* 2024;2(2):157-72. doi: 10.3390/gucdd2020014.
- Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(1):173-85. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
- Packer M. Uric Acid Is a Biomarker of Oxidative Stress in the Failing Heart: Lessons Learned from Trials With Allopurinol and SGLT2 Inhibitors. *J Card Fail.* 2020;26(11):977-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.08.015.
- Kim SR, Lee SG, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):2127. doi: 10.1038/s41467-020-15983-6.
- Frailick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(3):186-94. doi: 10.7326/M19-2610.
- Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ, Wu LY, Chang CH, Wu MJ, et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2135353. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35353.
- McCormick N, Yokose C, Wei J, Lu N, Wexler DJ, Aviña-Zubieta JA, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Recurrent Gout Flares and Gout-Primary Emergency Department Visits and Hospitalizations: A General Population Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1067-80. doi: 10.7326/M23-0724.
- Yokose C, Challener G, Jiang B, Zhou B, McCormick N, Tanikella S, et al. Serum urate change among gout patients treated with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors vs. sulfonylurea: A comparative effectiveness analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;66:152441. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152441.
- Challener G, Ma KS, Kohler M, Yokose C, Yin J, McCormick N, et al. Impact of SGLT2i Initiation on the Need for Urate-Lowering Therapy and Colchicine Among Gout Patients with Type 2 Diabetes: Propensity-Score Matched, Active Comparator, New User Design Study [Internet]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(9). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-sglt2i-initiation-on-the-need-for-urate-lowering-therapy-and-colchicine-among-gout-patients-with-type-2-diabetespropensity-score-matched-active-comparator-new-user-design-study/>.
- McCormick N, Yokose C, Lu N, Wexler DJ, Aviña-Zubieta JA, De Vera MA, et al. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for recurrent nephrolithiasis among patients with pre-existing nephrolithiasis or gout: target trial emulation studies. *BMJ.* 2024;387:e080035. doi: 10.1136/bmj-2024-080035.
- Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-24. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033.
- Wang H, Li T, Sun F, Liu Z, Zhang D, Teng X, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open.* 2022;8(2):e002686. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002686.
- Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1337-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222512.
- Zhao XY, Li SS, He YX, Yan LJ, Lv F, Liang QM, et al. SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1328-40. doi: 10.1136/ard-2023-224242.
- Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, Tsokos GC, Costenbader KH. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Primary Prevention of Cardiovascular, Renal Events, and Safety Outcomes in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Comorbid Type 2 Diabetes: A Population-Based Target Trial Emulation. *Arthritis Rheumatol.* 2024. doi: 10.1002/art.43037.
- Yen FS, Wang SI, Hsu CC, Hwu CM, Wei JC. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Nephritis Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416578. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.16578.
- Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;386(21):2024-34. doi: 10.1056/NEJMa2115011.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-58. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
- Chang WT, Wu CC, Liao IC, Lin YW, Chen YC, Ho CH, et al. Dapagliflozin protects against doxorubicin-induced nephrotoxicity associated with nitric oxide pathway – A translational study. *Free Radic Biol Med.* 2023;208:103-11. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.013.
- Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, Falak R, Hajimiresmaei SJ, Shafiei M. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF- κ B activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2022;918:174715. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174715.
- Jenkins BJ, Blagih J, Ponce-Garcia FM, Canavan M, Gudgeon N, Eastham S, et al. Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity. *Cell Metab.* 2023;35(7):1132-46.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2023.05.001.
- Certo M, Niven J, Mauro C. Repurposing SGLT2 inhibitors for autoimmune diseases? YES, WE MAY! *Cell Chem Biol.* 2023;30:1009-11. doi: 10.1016/j.chembiol.2023.07.020.
- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
- Lao C, White D, Rabindranath K, Dantzic PV, Foxall D, Lawrenson R. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus in New Zealand: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;63(6):1560-67. doi: 10.1093/rheumatology/kead427.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(1):158-90. doi: 10.2337/dc23-S010.
- Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus – analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus.* 2008;17(11):977-80. doi: 10.1177/09612033080891539.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(2):14791641211011016. doi: 10.1177/14791641211011016.
- Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):187-94. doi: 10.1002/phar.1881.
- Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol.* 2022;13:800490. doi: 10.3389/fphar.2022.800490.
- McNIGHT M, Cutshall BT, Sakan S, Abu Al Hommos N, Wells DA. Hydroxychloroquine-Induced Hypoglycemia in a Patient Without Diabetes. *J Pharm Pract.* 2024;37(5):1205-08. doi: 10.1177/08971900241228762.
- Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(8):1375-85. doi: 10.1080/03007995.2016.1174841.
- Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):44-51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
- Khoury C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1531-4. doi: 10.1111/dom.13255.
- To D, Bradshaw S, Lipson J. Case report of empagliflozin-induced cutaneous polyarteritis nodosa. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(5):516-8. doi: 10.1177/1203475418760457.
- Stella M, Biassoni E, Fiorillo C, Grandis M, Mattioli F, Del Sette M. A case of anti-HMGCR myopathy triggered by sodium/glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Neurol Sci.* 2022;43(7):4567-70. doi: 10.1007/s10072-022-06046-3.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2025. – Дата першого рішення 20.01.2025. – Стаття подана до друку 26.02.2025