

П.П. Кравчун, д.м.н., професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології,
І.П. Дунаєва, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини,
Харківський національний медичний університет

Універсальні можливості лікування кардіоренального синдрому у хворих на цукровий діабет



П.П. Кравчун



І.П. Дунаєва

Глобальна розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) зростає [1]; здебільшого це відбувається у відповідь на зміни в поведінці та способі життя людини [2]. ЦД – один із найпоширеніших кардіометаболічних розладів на планеті; за оцінками, в 2021 році це захворювання уразило 10,5% дорослих віком 20-79 років [3].

ЦД 2 типу, який становить більшість усіх випадків ЦД, є серйозною проблемою для охорони здоров'я світової спільноти. Очікується, що до 2045 року кількість людей із ЦД зросте із 536,6 до 783,2 млн. Через останні події, пов'язані з пандемією COVID-19, війною в Україні та зміною клімату, які загрожують постачанню продовольства та логістиці, прогнозована ситуація стає ще песимістичнішою [4]. Однак майбутні передбачення вчених щодо збільшення маси тіла населення, ожиріння та випадків ЦД 2 типу є невизначеними.

Найбільше зростання ЦД 2 типу продемонстровано в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де показники розповсюдження хвороби у багатьох випадках перевищують такі в країнах із високим рівнем доходу [5]. Це пов'язано зі змінами у фізичній активності та дієті, що спричиняє т. зв. обесогожене середовище [6]. Зростання кількості молодих людей із ЦД у всьому світі демонструє, що більше людей житимуть з діабетом довше. З огляду на високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у разі ЦД, а також на те, що лікування ЦД часто є неоптимальним [7], багато людей зазнають ранніх серцево-судинних (СС) ускладнень, втрачають спроможність працювати та забезпечувати себе і своїх близьких. Підраховано, що серед усіх осіб із ЦД частка хворих на ЦД 1 типу коливається в межах 5-15%, що здебільшого ґрунтується на даних країн із високим рівнем доходу [2, 8, 9]. Однак внесення до розрахунків даних країн із низьким і середнім рівнем доходу зумовлює суттєве зниження частки осіб із ЦД 1 типу, яка, за останніми оцінками, становить лише ≈2% [10, 11].

Неодноразово доведено, що ССЗ частіше зустрічаються в хворих із ЦД 1 та 2 типів, ніж в осіб без цієї хвороби. До ССЗ належать ішемічна хвороба серця (ІХС), в т. ч. гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [12, 13], інсульт [14], серцева недостатність (СН) [15, 16] і захворювання периферичних артерій [17]. Підвищення ризику ССЗ у хворих на ЦД (порівняно з особами без ЦД) значущо залежить від наявності чи відсутності інших факторів ризику. Факторами, які стосуються всіх (незалежно від стану компенсації ЦД), є, наприклад, підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіпертонія та куріння. Інші фактори можуть бути специфічнішими для ЦД, як-от рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), мікро- та макроальбумінурія. Основні фактори, що не підлягають модифікації, – вік, стать і тип ЦД. Літні особи із ЦД мають вищий абсолютний ризик ССЗ порівняно з молодшими пацієнтами із ЦД, тоді як відносний ризик є нижчим у разі порівняння хворих з і без ЦД однієї статі та віку. Жінки із ЦД 1 типу мають на ≈40% більший ризик смертності з будь-якої причини та вдвічі більший ризик СС-подій порівняно із чоловіками із ЦД 1 типу [18]. ЦД 2 типу створює вищий ризик ССЗ у жінок, ніж у чоловіків, причому, як повідомляється, в жінок на 27% вищий відносний ризик інсульту та на 44% вищий відносний ризик ІХС порівняно із чоловіками [19]. Отже, жінки із ЦД будь-якого типу втрачають значну частку нормального жіночого захисту від ССЗ, зокрема ІХС [11, 20].

Порушення функції нирок є поширеними за ЦД 2 типу, при цьому в ≈50% хворих розвивається певний ступінь порушення функції нирок [21]. Аналіз Спільного реєстру діабету США показав, що 94% людей із ЦД 2 типу мають щонайменше одну супутню СС-, метаболічну чи ниркову патологію, в т. ч. 20% – хронічну хворобу нирок (ХХН) [22]. Ризик ниркових розладів у разі ЦД 2 типу передбачає розвиток декількох фенотипів ураження органів, які часто накладаються і зрештою прогресують так, як це відбувається при ССЗ; багато хворих із ЦД 2 типу вже мають певний ступінь ниркової дисфункції або аномалії на момент встановлення діагнозу. Це може розвинути за часом, потенційно зумовлюючи розвиток ХХН, зрештою, переходить до термінальної стадії захворювання нирок [23, 24]. Проспективне дослідження з вивчення діабету у Великій Британії (UKPDS) продемонструвало щорічні показники наростання ≈2-3% для розвитку мікроальбумінурії, переходу мікроальбумінурії до макроальбумінурії та підвищення рівня креатиніну в плазмі чи потреби в замісній нирковій терапії [25]. У великих дослідженнях з оцінкою блокаторів рецепторів

ангіотензину в людей із ЦД 2 типу прогресування нефропатії спостерігалось в ≈15-27% пацієнтів, які отримували плацебо, протягом 2 років (залежно від рівня вихідного ризику) [26-28]. Крім того, обсерваційні дослідження визначили тривалість ЦД як незалежний фактор ризику прогресування ниркової недостатності [29, 30]. Навіть незначне зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) пов'язано з підвищеним ризиком СС-подій, включаючи СС-смертність [31-33].

Достатній контроль рівня глюкози в крові на ранній стадії захворювання може зменшити ризик мікро- та макросудинних ускладнень, включаючи ССЗ, діабетичну хворобу нирок (ДХН) і загальну смертність [34]. Однак для багатьох сучасних препаратів із метою зниження рівня глюкози в крові, включаючи інсулін, може бути складно встановити адекватний контроль глікемії без клінічно значущих небажаних побічних ефектів, як-от збільшення маси тіла, гіпоглікемія; ці стратегії можуть не зменшити ризику ССЗ [35].

Останні клінічні дослідження в пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ демонструють зв'язок між зниженням HbA_{1c} і покращенням функції СС-системи на тлі прийому препаратів інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2). Цей зв'язок пояснює, що СС-ефекти препаратів цього класу можуть не залежати від їхньої цукрознижувальної дії [36].

Першим відкритим іНЗКТГ був флоризин – глюкозид, знайдений у кореневій корі яблуні, виділений де Конінком у 1836 році. У 1885 році фон Мерінг зазначив, що внутрішньовенне введення флоризину спричинило глюкозурію, отже, мало діуретичний ефект, що спонукало до клінічних досліджень різних нозологій, включаючи функцію нирок, метаболізм, саркому, нефрит тощо. Інгібувальна дія флоризину на транспортер, який спричиняє реабсорбцію глюкози в проксимальному нирковому каналці та в кишечнику, спостерігалась *in vitro* в другій половині ХХ ст., потім було ідентифіковано дві основні ізоформи – «кишкову» НЗКТГ-1 та «ниркову» НЗКТГ-2. На тлі спостереження того, що флоризин нормалізує рівень глюкози, а також знижує резистентність до інсуліну в щурів із ЦД, група дослідників з Японії синтезувала першу оральну флоризинподібну сполуку. За останні 20 років фармакологічна промисловість вивела на комерціалізацію декілька продуктів, більшість з яких має селективність щодо НЗКТГ-2 [37]. Наразі іНЗКТГ-2 – новий клас цукрознижувальних препаратів, відносно нещодавно схвалений для лікування ЦД 2 типу. Ці препарати пригнічують ниркову реабсорбцію глюкози

в проксимальних каналцях, посилюючи в такий спосіб екскрецію глюкози із сечею та знижуючи навантаження глюкози на організм. Із 2008 року Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) потребувало доказів СС-безпеки для нової цукрознижувальної терапії. іНЗКТГ-2 перебували в стадії розробки, коли ця настанова набула чинності. Отже, наявні дані великомасштабних клінічних випробувань, спрямованих на підтвердження СС-безпеки, а також щодо мікросудинних ускладнень, включаючи ДХН, про які повідомлялося як про вторинні наслідки [38]. Схему дії іНЗКТГ-2 представлено на рисунку [39].

НЗКТГ-2 – це натрійзалежний котранспортер глюкози, розташований на люмінальному (внутрішньому) боці ділянок S1 і S2 першого сегмента проксимального звивистого каналця [40]. Клас рецепторів НЗКТГ-2 розподіляється на 1 і 2 підтипи, причому 1 – найпоширеніший у просвіті кишечнику, тоді як 2 наявний у нефроні. Однак обидва рецептори містяться в кожній ділянці [41]. НЗКТГ-2, зокрема, є основним місцем реабсорбції глюкози в нефроні, де відбувається >90% загальної реабсорбції глюкози в сечі, зокрема, ≈120-180 г глюкози кожні 24 год через з'єднання Na⁺ з глюкозою для забезпечення іонної нейтральності для транспортування через трубчасту мембрану в співвідношенні 1:1 [40, 42]. Решта, тобто 10% відфільтрованого навантаження глюкози, контролюється рецепторами НЗКТГ-1, які функціонують у співвідношенні 2:1 між Na⁺ і глюкозою для поглинання в ділянці S3 проксимального каналця [40, 43]. Зокрема, в будь-якому рецепторі обидва комплекси переміщують градієнт натрію всередину до каналцевих клітин шляхом екстравазації Na⁺ за допомогою насосів Na⁺/K⁺, які працюють для видалення Na⁺ з кожної клітини [12]. Інгібування рецептора НЗКТГ-2 у нирках специфічно збільшує обмежену реабсорбцію глюкози [40]. Це сприяє створенню глікозуричного середовища в просвіті нефрона, при цьому встановлюється зворотна пропорційна залежність між рівнями глюкози в сечі та її рівнями в сироватці. Інгібітори поточного покоління є похідними флоризину – глюкозиду, що в природі функціонує як неселективний конкурентний інгібітор обох класів рецепторів НЗКТГ [44]. Специально були отримані іНЗКТГ-2, які мають у 1000 разів більшу афінність як конкурентний інгібітор рецептора для НЗКТГ-2 (порівняно із НЗКТГ-1). Навпаки, неселективні рецепторні властивості флоризину обмежують його потенціал як терапевтичного засобу. Специфічні молекулярні взаємодії між рецепторами НЗКТГ-2 та цими інгібіторами не були чітко

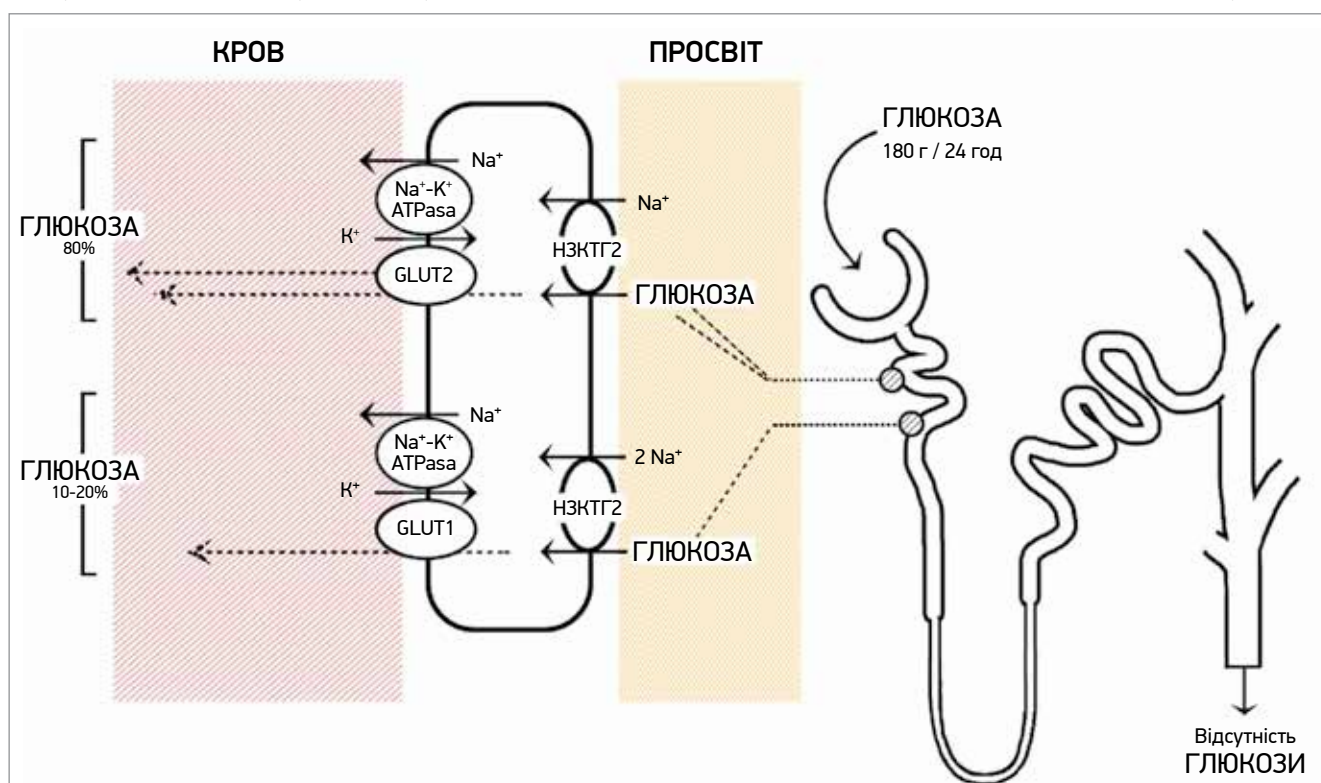


Рис. Схеми дії іНЗКТГ-2

окреслені, але дослідження щодо визначення задіяних сигнальних шляхів охарактеризували каскадні відносини як висхідні, так і низхідні за інгібуванням рецептора ІНЗКТГ-2 [40].

Початкові великі клінічні випробування зосереджувалися на пацієнтах із ЦД 2 типу; наявність цього захворювання була основним критерієм включення.

Дослідження EMPA-REG OUTCOME – перше випробування СС-результатів на тлі терапії ІНЗКТГ-2, що продемонструвало значні переваги для СС-системи [45]. У дослідженні вивчено 7020 хворих із ЦД 2 типу, котрі отримували емплагліфозин або плацебо. В групі емплагліфозину спостерігалася зменшення серйозних побічних СС-подій (МАСЕ) (інфаркт міокарда, інсульт, СС-смерть) (HR 0,86; 95% ДІ 0,74-0,99; $p=0,04$ для переваги). Крім того, в пацієнтів, які отримували емплагліфозин, спостерігалася зниження госпіталізації через СН (HR 0,65; 95% ДІ 0,50-0,85; $p=0,002$). Це випробування було першим позитивним СС-результатом у хворих на ЦД 2 типу.

Дослідження CANVAS порівнювало канагліфозин із плацебо в 10142 пацієнтів із ЦД 2 типу. Зменшення серйозних СС-подій спостерігалася в групі канагліфозину (HR 0,86; 95% ДІ 0,75-0,97; $p=0,02$ для переваги) [46]. Крім того, кількість госпіталізацій у зв'язку із СН і СС-смертю зменшилася в групі канагліфозину (HR 0,78; 95% ДІ 0,67-0,91). У тих, хто отримував канагліфозин, існував підвищений ризик ампутації, зокрема пальця стопи чи плеснової кістки.

В дослідженні DECLARE-TIMI 58 оцінювали дапагліфозин порівняно із плацебо в 17160 хворих із ЦД 2 типу [45, 47]. Спостерігалася зниження смертності та госпіталізації, пов'язаних із СН (HR 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95; $p=0,005$). Слід зазначити, що дапагліфозин не знижував частоти основних несприятливих СС-подій (HR 0,93; 95% ДІ 0,84-1,03; $p=0,17$). Порушення з боку нирок виникали рідше в групі дапагліфозину (HR 0,76; 95% ДІ 0,67-0,87).

Дослідницька група TIMI провела метааналіз, який включав дослідження EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program і DECLARE-TIMI 58 із загальною 34322 пацієнтів [48]. ІНЗКТГ-2 зменшував госпіталізацію щодо СН (HR 0,77; 95% ДІ 0,71-0,84; $p<0,0001$) і прогресування захворювання нирок (HR 0,55; 95% ДІ 0,48-0,64; $p<0,0001$) у пацієнтів з або без СС-захворювань чи СН в анамнезі. Ці дослідження показали переваги ІНЗКТГ-2 в зниженні СС-подій у хворих із ЦД 2 типу.

В нещодавно опублікованому випробуванні показано, що ІНЗКТГ-2 лузогліфозин суттєво зменшив розрахунковий об'єм плазми в пацієнтів із ЦД 2 типу та збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) порівняно з воглібозою. Зменшення внутрішньосудинного об'єму на тлі прийому лузогліфозину (2,5 мг 1 р/добу протягом 12 тиж) може забезпечити клінічні переваги для пацієнтів із ЦД 2 типу та СНзбФВ [61]. Отримані позитивні дані щодо зменшення СС-ускладнень зумовили проведення випробувань, зосереджених на першочерговому вивченні переваг для СС-системи.

Після спостереження за СС-перевагами ІНЗКТГ-2 в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу вчені вирішили оцінити потенційні СС-переваги ІНЗКТГ-2 в осіб без ЦД 2 типу. Дослідження DAPA-HF включало 4744 хворих зі зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ), які отримували дапагліфозин (порівняно із плацебо) [45]. Дапагліфозин зменшував частоту складного результату погіршення СН або СС-смертності (HR 0,74; 95% ДІ 0,65-0,85; $p<0,001$). Крім того, як частота госпіталізації через СН (HR 0,70; 95% ДІ 0,59-0,83), так і СС-смертність (HR 0,82; 95% ДІ 0,69-0,98) були знижені на тлі прийому дапагліфозину незалежно від діабетичного статусу.

У дослідженні EMPEROR-Reduced порівнювали емплагліфозин із плацебо в 3730 пацієнтів із СНзбФВ [14]. Первинний сукупний результат госпіталізації щодо СН або СС-смерті був знижений завдяки емплагліфозину (HR 0,75; 95% ДІ 0,65-0,86; $p<0,001$). Емплагліфозин зменшив кількість госпіталізацій через СН (HR 0,70; 95% ДІ 0,58-0,85; $p<0,001$). Переваги емплагліфозину щодо зниження СС-смертності та погіршення перебігу СН спостерігалися незалежно від діабетичного статусу. У випробуванні EMPEROR-Preserved порівнювали емплагліфозин із плацебо в 5988 пацієнтів із СНзбФВ (фракція викиду $>40\%$) [15]. Первинний результат госпіталізації через СН або СС-смерть був знижений у разі терапії емплагліфозином (HR 0,79; 95% ДІ 0,69-0,90; $p<0,001$) в обох групах пацієнтів із ЦД або без нього. Цей результат здебільшого був зумовлений зниженим ризиком госпіталізації через СН у тих, хто отримував емплагліфозин.

У дослідженні SOLOIST-WHF оцінювали сотагліфозин і плацебо в 1222 хворих, госпіталізованих із загостренням СН, серед яких були пацієнти як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ [49]. Цікаво, що сотагліфозин одночасно є ІНЗКТГ-2 та ІНЗКТГ-1. Сотагліфозин зменшував СС-смертність і госпіталізацію (HR 0,67; 95% ДІ 0,52-0,85; $p<0,001$). Це дослідження продемонструвало, що терапію ІНЗКТГ-2 можна розпочинати безпечно й ефективно в пацієнтів навіть після епізоду декомпенсації [50]. Початок прийому сотагліфозину до чи після випуску значно знизив СС-смертність і невідкладні візити щодо СН.

Дослідження EMPULSE включало 530 госпіталізованих осіб із діагнозом гострої та вперше діагностованої чи декомпенсованої хронічної СН незалежно від фракції викиду лівого шлуночка [51]. Пацієнти були рандомізовані для отримання емплагліфозину чи плацебо. Первинним результатом була сукупність

смерті, кількості випадків СН, часу до першої події СН або зміни на ≥ 5 балів у загальному балі симптомів опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті. Пацієнти, які отримували емплагліфозин, мали більший ефект порівняно із групою плацебо (HR 1,36; 95% ДІ 1,09-1,68; $p=0,0054$). Ефективність емплагліфозину спостерігалася як при гострій новій, так і за декомпенсованою хронічною СН незалежно від фракції викиду чи діабетичного статусу. Такі клінічні переваги можна було спостерігати протягом 90 днів після початку лікування. Дослідження EMPULSE продемонструвало, що емплагліфозин можна безпечно приймати госпіталізованим пацієнтам щодо гострої СН.

Випробування DELIVER вивчало роль дапагліфозину порівняно із плацебо в 6263 хворих із СН [19]. Це дослідження є найінклюзивнішим випробуванням СН; зокрема, включало як госпіталізованих, так і амбулаторних пацієнтів із ФВ $\geq 40\%$ чи з покращеною ФВ (раніше ФВ $<40\%$). Показано, що дапагліфозин знижує первинну комбіновану кінцеву точку СС-смерті чи погіршення СН (HR 0,82; 95% ДІ 0,73-0,92; $p<0,001$). Ті, хто отримував дапагліфозин, мали меншу загальну кількість подій і симптомів порівняно із групою плацебо.

Об'єднаний метааналіз досліджень DAPA-HF і DELIVER продемонстрував, що дапагліфозин знижує ризик СС-смерті (HR 0,86; 95% ДІ 0,76-0,97; $p=0,01$), госпіталізації щодо СН (HR 0,71; 95% ДІ 0,65-0,78; $p<0,001$), серйозні несприятливі СС-події (HR 0,90; 95% ДІ 0,81-1,00; $p=0,045$) у всьому спектрі ФВ лівого шлуночка від 25 до 65% [45]. Це розширило показання до ІНЗКТГ-2. Дані СС-дослідження ІНЗКТГ-2 переконливо демонструють ефективне зниження госпіталізації через СН і СС-смерть. Показання ІНЗКТГ-2 для СС-захворювань продовжують розширюватися з подальшим дослідженням СС-результатів.

Дослідження, що перевіряють ефективність ІНЗКТГ-2 на кортах людей та експериментальних моделях атеросклеротичного ССЗ, повідомляють про значні відмінності в рівнях циркуляції та складі класів ліпопротеїнів. У рандомізованих клінічних випробуваннях спостерігалася невелике, але значуще підвищення рівня ХС ЛПНЩ із ще невизначеним клінічним значенням; з іншого боку, повідомлялося про сприятливий (хоча і помірний) вплив на рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів. На молекулярному рівні глюкозурія може сприяти стану, схожому на голодування, що зрештою зумовлює покращення метаболізму через мобілізацію жирних кислот із жирової тканини, а також їхнє окислення для продукування кетонів тіл. Водночас це також може сприяти синтезу ХС у печінці, пригнічуючи в такий спосіб захоплення атерогенних ліпопротеїнів печінкою. Отже, щоб розкрити потенційні клінічні ефекти ІНЗКТГ-2 в модульовані опосередкованого ліпопротеїнами атеросклеротичного СС-ризик потрібні довгострокові дослідження зі збиранням детальної інформації про ліпідознижувальну терапію на початковому рівні та під час випробувань ІНЗКТГ-2, а також регулярний моніторинг ліпідних профілів [64].

Метааналіз клінічних досліджень демонструє, що інгібування ІНЗКТГ-2 спричиняє незначне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, але знижує частоту гострого ураження нирок [52]. Лікування дапагліфозином знижувало рівень маркерів ушкодження клубочків і каналців у сечі в пацієнтів із ЦД 2 типу [52, 53]. Отже, лузогліфозин зменшував гіпоксію та фіброз і запобігав розрідженню ниркових капілярів у мишачій моделі ішемії-реперфузії нирок (РН) [54]. Несподіваний нокаут гена ІНЗКТГ-2 у мишей не вплинув на початкове ушкодження (РН) або подальше відновлення нирки в моделі двобічного затискання ниркової артерії за ушкодження РН, тоді як нокаут гена ІНЗКТГ-1 покращив відновлення [52].

Дослідження CREDENCE вивчало використання канагліфозину та плацебо в 4401 пацієнта із ЦД 2 типу та ХХН [55]. Основний результат термінальної стадії захворювання нирок, подвоєння початкового рівня креатиніну сироватки, ниркова або загальна смертність були знижені в хворих, які отримували канагліфозин (HR 0,70; 95% ДІ 0,59-0,82; $p=0,00001$). Вторинні наслідки СС-смерті чи госпіталізації щодо СН також були знижені за допомогою канагліфозину (HR 0,69; 95% ДІ 0,57-0,83; $p<0,001$). Дослідження CREDENCE показало, що канагліфозин забезпечує захист як СС-системи, так і нирок пацієнтам із ЦД 2 типу та особам із ХХН. Рівень побічних ефектів був зівставним у групах канагліфозину та плацебо.

В дослідженні DAPA-CKD вивчено 4304 пацієнтів із ХХН незалежно від діабетичного статусу, котрі отримували дапагліфозин [56]. Первинний результат (зниження рШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності, ниркова смертність або СС-смертність) був знижений у тих, хто отримував дапагліфозин (HR 0,61; 95% ДІ 0,51-0,72; $p<0,001$). Крім того, дапагліфозин зменшив госпіталізацію щодо СН і СС-смертності (HR 0,71; 95% ДІ 0,55-0,92; $p=0,009$). Важливо, що переваги дапагліфозину поширюються на пацієнтів як із ЦД, так і без нього. Обидві групи, що приймали дапагліфозин, а також група плацебо мали однакову частоту побічних ефектів. Позитивні результати досліджень CREDENCE і DAPA-CKD є своєчасними, оскільки випробування RENAAL два десятиліття тому було останнім позитивним дослідженням за участю пацієнтів із ХХН [57].

Випробування EMPA-KIDNEY вивчало 6609 хворих із ХХН із приблизною ШКФ від 20 до 45 мл/хв на 1,73 м², котрі отримували емплагліфозин або плацебо [58]. Первинний результат прогресування захворювання нирок (термінальна стадія ниркової недостатності, зниження рШКФ або смерть від ниркових причин) чи СС-смерті було знижено в групі емплагліфозину (HR 0,72; 95% ДІ 0,64-0,82; $p<0,001$). Важливо, що ці результати виявилися незмінними незалежно від діабетичного статусу. Крім переваг для нирок, пацієнти, які отримували емплагліфозин, мали нижчу частоту госпіталізації, ніж група плацебо (HR 0,86; 95% ДІ 0,78-0,95; $p=0,003$). Дослідження CREDENCE, DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY однозначно показують, що прийом ІНЗКТГ-2 значно відтермінує потребу в замісній нирковій терапії та знижує смертність від ниркових захворювань.

Також є місце для ІНЗКТГ-2 в лікуванні розладів центральної нервової системи, оскільки з огляду на результати нещодавніх експериментальних досліджень дапагліфозин значно знижує судомну активність (як на електрофізіологічному, так і на клінічному рівні) в моделі епілепсії у щурів [59]. Це може бути пов'язано зі схожим ефектом метаболічного перемикання глюкози натще, який спостерігався при кетогенних дієтах, які за деяких обставин також покращують мозкову судомну активність [60]. Хоча немає клінічних даних про порівняння ефективності кетогенних дієт і терапії дапагліфозином на мозкову епілептичну активність, дотримуватися кетогенної дієти складно; її потрібно ретельно контролювати. Навпаки, дапагліфозин – безпечний препарат, який широко використовується в клінічній практиці. Цікаво, що когнітивні порушення мають ті самі фактори ризику, що й епілепсія та атеросклероз; широко використовувани протиепілептичні препарати, як-от фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, пов'язані з підвищеним СС-ризиком [61]. Дапагліфозин може бути кращим флюїдом у хворих на ЦД і епілепсію, оскільки має протиепілептичний потенціал. Окрім того, це значно знижує ризик ССЗ, отже, може запобігти погіршенню когнітивних функцій. Існують докази *in vivo* експресії білка ІНЗКТГ-2 в епітеліальних клітинах судинного сплетіння та епендимальних клітинах головного мозку людини [62]. Це важлива інформація, яка свідчить про те, що ІНЗКТГ-2 може впливати на склад спинномозкової рідини, роль якої у патології нейродегенеративних розладів відкриває новий напрям для наукових пошуків і потребує подальших досліджень [62, 63]. З'являється все більше доказів того, що, крім прямих механізмів дії ІНЗКТГ-2 у центральній нервовій системі, вони також чинять сприятливий плейотропний ефект.

Пацієнти із хворобою Альцгеймера мають знижену кількість нейромедіаторів ацетилхоліну в мозку; інгібітори ацетилхолінерастери, включаючи донепезил, ривастигмін, галантамін, зазвичай використовуються для підвищення рівня ацетилхоліну та покращення когнітивних функцій. На експериментальній моделі когнітивних порушень у щурів, спричинених скополаміном, канагліфозин (як і галантамін) знижував активність АChE, підвищував рівень рецептора ацетилхоліну М1 (M1 mAChR) і моноамінів. Це також частково покращило когнітивні функції [63].

Пацієнти із хронічною патологією, в т. ч. хворі на ЦД 2 типу, в середньому використовують 6,7 \pm 2,5 лікарського засобу на добу [70]; кількість лікарських засобів збільшується за наявності ускладнень, наприклад, із боку СС-системи та/або нирок. Не менш важливим фактором є також кількість прийому кожного лікарського засобу на день; це стосується як молодих осіб, які ведуть активний спосіб життя (через це вони не встигають вчасно приймати ліки), а також літніх людей, котрі інколи забувають про необхідність прийому. Саме тому ІНЗКТГ-2 також звертають на себе увагу, адже більшість з них приймається лише 1 р/добу, що є досить зручним.

Отже, з появою ІНЗКТГ-2, в т. ч. завдяки їхній універсальності та зручності прийому, стався прорив у лікуванні ЦД 2 типу, ССЗ і ниркової патології. Позитивні ефекти ІНЗКТГ-2 неодноразово доведені в багатьох клінічних дослідженнях, тому цей клас лікарських засобів був прийнятий у різноманітних настановах в усьому світі. Однак деякі з вищезазначених механізмів все ще вивчені недостатньо. Отже, подальші дослідження на молекулярному рівні (експериментальні, клінічні) мають бути доповнені новими даними. Перспективним є те, що поглиблені випробування відкриють більше шляхів і стануть перспективними для ССЗ, включаючи СН, гіпертрофію міокарда та лікування коморбідної патології [71]. Наразі ведуться подальші дослідження ефективності зареєстрованих в Україні лікарських засобів групи ІНЗКТГ-2 за наявних і нових показань для їхнього застосування. Також слід очікувати появу нових ІНЗКТГ-2 в клінічному арсеналі українських фахівців. Своєю чергою, закінчення дії патентів на низку ІНЗКТГ-2 надасть змогу виробляти такі лікарські засоби на виробничих потужностях вітчизняних виробників, що надасть альтернативу лікарям за призначення того чи іншого препарату, зробить ІНЗКТГ-2 доступнішими як для пацієнта, так і для системи охорони здоров'я загалом.

Список літератури знаходиться в редакції.