

## НОВІ ГОРИЗОНТИ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ: МЕХАНІЗМИ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ SGLT2 ТА АНТАГОНІСТІВ МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

**Анотація.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) залишається серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки супроводжується високими темпами прогресування та значним кардіоваскулярним ризиком. Останні досягнення свідчать про нефропротекторний потенціал інгібіторів SGLT2 (iSGLT2) та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (AMP), серед яких фінеренон є найбільш дослідженим представником. У статті узагальнено механізми дії iSGLT2 та AMP. Проаналізовано клінічну ефективність обох класів препаратів у сповільненні прогресування ХХН, зменшенні альбумінурії та ризику серцево-судинних подій. Особливу увагу приділено перспективності комбінованої терапії, яка може забезпечити багатовекторний органопротекторний ефект завдяки взаємодоповнюючим механізмам.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нефропротекція, iSGLT2, фінеренон, альбумінія.

**Abstract.** Chronic kidney disease (CKD) remains a significant public health challenge, as it is associated with rapid progression and a substantially increased cardiovascular risk. Recent advances highlight the nephroprotective potential of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), with finerenone being the most extensively studied representative of the latter class. This article summarizes the mechanisms of action of SGLT2i and MRAs and analyzes their clinical efficacy in slowing CKD progression, reducing albuminuria, and lowering cardiovascular risk. Particular emphasis is placed on the prospects of combination therapy, which may provide a multifaceted organ-protective effect due to complementary mechanisms of action.

**Key words:** chronic kidney disease, nephroprotection, SGLT2, finerenone, albuminuria.

### Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Експериментальне дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки ДДМУ «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (номер державної реєстрації 0118U006635).

### Вступ.

На сьогоднішній день хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найбільш актуальних та обтяжливих проблем сучасної медицини, адже за даними ВООЗ, ХХН вражає близько 10% населення. Серед ключових етіологічних факторів є цукровий діабет, довготривала артеріальна гіпертензія, гломерулонефрит, рідше обструктивна нефропатія. Традиційні підходи до уповільнення прогресування ХХН зосереджені на контролі артеріального тиску та зниженні протеїнурії за допомогою блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), а саме блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Однак, незважаючи на ефективність даних методів, спостерігається високий рівень залишкової прогресії, що може призвести до подальших кардіоваскулярних ускладнень або до термінальної стадії, яка потребує діалізу або трансплантації. Останні клінічні випробування продемонстрували, що інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) та нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) нового покоління, зокрема селективний нефротропний препарат фінеренон, суттєво зменшують ризик прогресування ХХН та появу ускладнень [1]. Поєднання двох вищезгаданих класів препаратів відкриває можливість комплексного впливу на основні ланки

патогенезу ХХН, включаючи запально-фібротичні, гемодинамічні та метаболічні процеси.

### Мета дослідження.

Провести систематизацію та аналіз сучасної літератури щодо механізмів нефропротекторної дії інгібіторів SGLT2 та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (з акцентом на фінеренон), узагальнити дані ключових клінічних випробувань щодо їх впливу на прогресування ХХН і кардіоваскулярні наслідки.

### Об'єкт і методи дослідження.

Для підготовки оглядової статті було застосовано метод систематичного огляду літератури. Пошук здійснювався у міжнародних науково-медичних базах даних таких як PubMed, Scopus, NEJM (New England Journal of Medicine), Google Scholar за ключовими словами: "SGLT2 inhibitors", "mineralocorticoid receptor antagonists", "finerenone", "nephroprotection", "chronic kidney disease", "clinical trials", "dapagliflozin", "empagliflozin", "canagliflozin".

### Основна частина.

При ХХН підвищена реабсорбція натрію та глюкози призводить до зниження доставки натрію до щільної плями юктагломерулярного апарату. Це порушує нормальний тубулогломерулярний зворотний зв'язок і спричиняє компенсаторне розширення аферентної артеріоли, підвищення внутрішньоклубочкового тиску та розвиток гіперфільтрації, яка є одним з ключових і ранніх патогенетичних механізмів розвитку гломерулярних ушкоджень [2]. Інгібітори SGLT2 (гліфлозини) реалізують свій нефропротекторний ефект насамперед через вплив на тубулогломерулярний зворотний зв'язок. Основним механізмом є блокування натрій-глюкозного котранспортера 2, локалізованого у щітковій облямівці проксимальних канальців. В результаті відбувається зниження внутрішньоклубочкового тиску та усунення гіперфільтрації,

що клінічно проявляється тимчасовим і оборотним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації на 2-4 мл/хв [3]. Підвищений натрійурез додатково стабілізує цей механізм і формує основу раннього нефропротекторного впливу інгібіторів SGLT2. Додатково, iSGLT2 чинять комплексний метаболічний вплив, включаючи покращення глікемічного контролю, зниження маси тіла, зменшення артеріального тиску та зниження оксидативного стресу. Важливим є також протизапальний та антифібротичний ефект, який реалізується через зменшення ниркової гіпоксії та модулювання запальних сигнальних шляхів у тубуло-інтерстиції. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 представлені декількома препаратами, з яких найбільш дослідженими є канагліфлозин, дапагліфлозин і емплагліфлозин. На серцево-судинному рівні ці препарати зменшують навантаження переднавантаження та постнавантаження, покращують діастолічну функцію та знижують ризик госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, що має вирішальне значення для пацієнтів із ХХН, які частіше гинуть від серцево-судинних подій, ніж від термінальної ниркової недостатності [4].

Ефективність Канагліфлозину була підтверджена у дослідженні CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) [5]. У ньому взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та з хронічною хворобою нирок (ХХН) з альбумінурією. У результаті було показано, що Канагліфлозин значно знижував ризик первинної складової ниркової кінцевої точки — термінальної хвороби нирок (ТХН) після завершення терміну глюкози, подвоєння креатиніну в сироватці крові або ниркової чи серцево-судинної смерті — на 30% порівняно з плацебо. Препарат також демонструє виражені серцево-судинні переваги, включно зі зниженням госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

Дапагліфлозин є високоселективним інгібітором SGLT2, чия ефективність була підтверджена у ключовому дослідженні DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) [6]. Це дослідження продемонструвало значне (на 39%) зниження ризику композитної первинної кінцевої точки (стійке зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), термінальна стадія ХХН або ниркова/серцево-судинна смерть) у пацієнтів із ХХН та протеїнурією, незалежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Ці результати зробили Дапагліфлозин одним із перших препаратів, рекомендованих для лікування ХХН без ЦД [6].

Емплагліфлозин став першим препаратом у класі, що продемонстрував кардіопротективні переваги, а його нефропротективний ефект був широко підтверджений у дослідженні EMPA-KIDNEY [7]. Це дослідження, яке охопило найширший спектр пацієнтів із ХХН (включно з низькою ШКФ та ХХН без значної альбумінурії), підтвердило, що Емплагліфлозин знижує ризик прогресування захворювання нирок або смерті від серцево-судинних причин на 28%.

Класичні стероїдні АМР (спіронолактон, еплеренон) вже тривалий час використовуються для блокування гіперактивності мінералокортикоїдних рецепторів (МР), викликані надлишком альдостерону, який стимулює запальні та фібротичні процеси в

нирках [8], у тому числі шляхом активації макрофагів, підвищення продукції колагену та посилення оксидативного стресу. Однак застосування класичних стероїдних АМР при ХХН обмежене ризиком гіперкаліємії та побічних ефектів, пов'язаних із гормональними рецепторами.

Нестероїдні АМР (Нс-АМР), зокрема фінеренон, мають вищу селективність до МР та меншу афінність до андрогенних і прогестеронових рецепторів, що мінімізує гормональні побічні ефекти; більш збалансоване співвідношення між МР-блокадою та ризиком гіперкаліємії порівняно зі стероїдними АМР. Великим досягненням стало дослідження FIDELIO-DKD [9], яке показало, що фінеренон знижує ризик прогресування діабетичної нефропатії, зменшує альбумінурію та знижує ризик комбінованих серцево-судинних подій порівняно з плацебо. Дослідження FIGARO-DKD [9] підтвердило переваги фінеренону щодо зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів із ранніми стадіями ХХН та високою альбумінурією. Антифібротичний ефект фінеренону пов'язаний із пригніченням експресії генів фіброгенезу, гальмуванням перетворення фіброblastів на міофіброblastи та зменшенням інфільтрації ниркової тканини макрофагами. Це робить препарат ключовим компонентом сучасної нефропротекції, особливо у пацієнтів, де фіброз є провідним механізмом прогресування.

Комбіноване застосування інгібіторів SGLT2 та антагоністів МР відкриває нові можливості, оскільки їх механізми доповнюють один одного. iSGLT2 зменшують гломерулярну гіпертензію, тоді як фінеренон впливає на запальні та фібротичні процеси. Це забезпечує багаторівневий вплив на патогенез ХХН. У реєстрових дослідженнях та субаналізах програми FIDELITY [10] було показано, що комбінована терапія приводить до більш вираженого зниження альбумінурії, ніж монотерапія кожним із препаратів. Крім того, iSGLT2 зменшують ризик гіперкаліємії, що дозволяє безпечніше застосовувати фінеренон, особливо у пацієнтів зі зниженою ШКФ. Моделювання довготривалих прогнозів свідчить, що комбінація цих препаратів може значно зменшити потребу в діалізі та ризик серцево-судинної смертності, що підсилює концепцію кардіоренальної єдності в сучасній терапії ХХН.

Інгібітори SGLT2 та селективні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів формують сучасну парадигму нефропротекції, засновану на глибокому розумінні патогенезу ХХН. Вони впливають на різні, але взаємопов'язані ланки ушкодження нирок, забезпечуючи багаторівневий ефект, що виходить за межі традиційної РААС-блокади. Подальше вивчення та впровадження комбінованих схем терапії може стати ключем до формування нових стандартів лікування ХХН.

### Висновки.

1. Інгібітори SGLT2 та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) є ключовими компонентами сучасної стратегії нефропротекції, оскільки впливають на різні патогенетичні ланки прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН).

2. Інгібітори SGLT2 забезпечують нефропротекторний ефект насамперед через відновлення тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, зменшення внутрішньоклубочкового тиску, усунення гіперфільтрації

та покращення тубулярного гомеостазу. Додаткові ефекти включають антизапальний, антифібротичний, метаболічний та кардіопротективний впливи.

3. Узагальнення даних ключових клінічних досліджень (CREDESCENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) підтверджує, що інгібітори SGLT2 достовірно знижують ризик прогресування ХХН, термінальної ниркової недостатності, альбумінурії та серцево-судинних подій незалежно від наявності цукрового діабету 2 типу.

4. Нестероїдний АМР фінеренон, на відміну від класичних стероїдних АМР, демонструє високу селективність до мінералокортикоїдних рецепторів та менший ризик гіперкаліємії. Його антифібротичний та протизапальний потенціал підтверджений результатами досліджень FIDELIO-DKD та FIGARO-DKD, де препарат знижував ризик ниркових і серцево-судинних ускладнень.

5. Дані субаналізів програми FIDELITY свідчать, що комбінована терапія інгібіторами SGLT2 та фінереноном забезпечує більш виражене зниження альбумінурії та ризику прогресування ХХН порівняно з монотерапією кожним із препаратів, а також підвищує безпеку застосування АМР за рахунок зменшення ризику гіперкаліємії.

6. Систематизація сучасної літератури підтверджує, що поєднаний вплив на гемодинамічні, метаболічні, запальні й фібротичні механізми ушкодження нефрону формує нову парадигму лікування ХХН, що виходить за межі традиційної інгібіції РААС.

7. Отримані дані свідчать, що інтеграція інгібіторів SGLT2 та селективних АМР у клінічні протоколи дозволяє значно покращити прогноз пацієнтів з ХХН і знизити частоту серцево-судинних подій, що підтверджує доцільність подальшого розширення комбінованих терапевтичних стратегій у практиці нефрології.

### Література

1. Theodorakopoulou M, Sarafidis P. SGLT2 inhibitors and finerenone in non-diabetic CKD: a step into the (near) future? *Clinical Kidney Journal*. 2024;17(1):sfad272. DOI: [10.1093/ckj/sfad272](https://doi.org/10.1093/ckj/sfad272).
2. Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, Chu L, Heerspink HJ, Boulton DW. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1295-F1306. DOI: [10.1152/ajprenal.00202.2018](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00202.2018).
3. Lutay Y, Parkhomenko A. Mechanisms of renoprotective action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (gliflozins): a clinician's view. *Int J Endocrinol*. 2023;19:39-44. DOI: [10.22141/2224-0721.19.1.2023.1240](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1240).
4. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport 2 (SGLT2) Inhibitors. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. DOI: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744).
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. DOI: [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816).
7. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. DOI: [10.1056/NEJMoa2204233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233).
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-2263. DOI: [10.1056/NEJMoa2110956](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956).
9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. DOI: [10.1056/NEJMoa2025845](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845).
10. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab777](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777).