

МІСЦЕ ІНГІБІТОРІВ РЕАБСОРБЦІЇ ГЛЮКОЗИ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Филимоненко В.П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Цукровий діабет (ЦД) – найбільш поширене хронічне ендокринно-метаболічне захворювання, яке залишається однією з найглобальніших хвороб людства. ЦД – прогресуюче захворювання, яке супроводжується розвитком мікро- та макроангіопатій, що спричинюють високу ступінь інвалідності та смертності хворих. Тому розробка, дослідження та наліз засобів корекції порушень за ЦД є вкрай актуальними.

Головним напрямом фармакотерапії ЦД є досягнення нормоглікемії та лікування супутніх ускладнень. Арсенал цукрознижувальних препаратів досить широкий (100-300 лікарських засобів у різних країнах) і включає різні за хімічною природою та механізмом дії групи речовин, починаючи з фітопрепаратів, бігуанідів, похідних сульфонілсечовини, тiazолідиндіонів, інгібіторів α -глюкозидази, інсулінів та завершуючи інкретиноміметиками та інгібіторами реабсорбції глюкози.

Інгібітори натрійзалежноготранспортера глюкози 2-го типу (НЗГКТ-2, SGLT2) – гліфлозини – з'явилися в клінічній практиці менше десятиліття тому, хоча перший з них, флоризин, був виділений з кори яблуні ще у 1835 році і застосовувався як жарознижувачий засіб при малярії. Його антидіабетичні властивості дослідили лише в кінці ХХ століття.

Для лікування ЦД 2-го типу у Європі першим з синтетичних гліфлозинів було ухвалено призначення дапагліфлозину у 2012 р. Наступного року у США санкціоновано застосування канагліфлозину, а в 2014 р. – дапагліфлозину для контролю рівня глікемії у дорослих хворих на ЦД 2-го типу. Більше того, Комітетом із лікарських засобів для медичного застосування Європейської агенції лікарських препаратів схвалено дапагліфлозин для застосування у пацієнтів з ЦД 1 типу та індексом маси тіла ≥ 27 кг/м як доповнення до інсуліну, коли сам інсулін не забезпечує достатнього глікемічного контролю, попри оптимальну інсулінотерапію. Насьогодні перелік представників групи інгібіторів НЗГКТ-2 значно розширився: емпагліфлозин, ертугліфлозин, іпрагліфлозин, лузегліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин.

В Україні з 2016-2019 років зареєстровано 2 монопрепарати: Джардінс (емпагліфлозин, Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина з 2016 р.), Форксіга (дапагліфлозину пропандіолу моногідрат, Астра Зенека АБ, Швеція, з 2018 р.), та 3 комбінованих препарати: Сінджарді (емпагліфлозин та метформіну гідрохлорид, Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина, з 2017 р.), Кутерн (саксагліптину гідрохлорид та дапагліфлозину пропандіол, Астра Зенека АБ, Швеція, з 2019 р.),

Ксігдуопролонг (дапагліфлозину пропандіол та метформіну гідрохлорид, Астра Зенека АБ, Швеція, з 2017 р.).

Гліфлозини є оборотними і селективними конкурентними інгібіторами НЗГКТ-2, який відповідає за реабсорбцію 90% глюкози в проксимальних канальцях нирок. Підсилюючи екскрецію глюкози, гліфлозини знижують рівень глюкози в плазмі крові. При цьому механізм їх дії не залежить від функції β -клітин та шляху дії інсуліну, що сприяє зниженню ризику гіпоглікемії. Крім того, виділення глюкози з сечею спричиняє втрату калорій, що супроводжується зниженням об'єму жирової тканини і зменшенням маси тіла. Глюкозурія, що спостерігається при застосуванні гліфлозинів, супроводжується підвищеним діурезом, що може сприяти довготривалому і помірному зниженню артеріального тиску. У клінічних дослідженнях було доведено статистично значуще зниження глікозильованого гемоглобіну, зменшення концентрації глюкози плазми натще, а також зниження артеріального тиску і маси тіла.

Глюкозурія, натрійурез та осмотичний діурез, що спостерігаються при застосуванні даних речовин, сприяють покращенню серцево-судинних прогнозів. Результати великомасштабних рандомізованих клінічних досліджень застосування гліфлозинів продемонстрували значне зниження серцево-судинної смертності та загальної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу. Зокрема, у дослідженні EMPA-REGOUTCOME дапагліфлозин знизив серцево-судинну смертність на 38% (вже через 2 місяці) та ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 35% через 1-2 доби. Крім того, показано, що інгібітори НЗГКТ-2 (особливо дапагліфлозин) виявляють унікальні плеїотропні кардіоваскулярні властивості, тобто безпосередньо впливають на функціональну активність кардіоміоцитів та епікардіальної жирової тканини, а також на стан симпатичної нервової системи.

Інгібітори реабсорбції глюкози також мають значний нефропротекторний ефект, і в комбінації з блокаторами ренін-ангіотензинової системи також можуть використовуватися для кращого захисту нирок, подовжуючи життя. Показано, що дапагліфлозин знижує прогресування нефропатії на 38%. У пацієнтів з вихідною макроальбумінурією емплагліфлозин істотно частіше в порівнянні з плацебо приводив до стійкої нормо-або мікроальбумінурії.

Таким чином, інгібітори реабсорбції глюкози – новий перспективний напрям корекції порушень при цукровому діабеті. З численними сприятливими серцево-судинними ефектами та нефропротекторним впливом гліфлозинів пов'язують великі надії у лікуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з цукровим діабетом 2-го типу, а також без нього.