

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ЗДОРОВ'Я**



**VII науково-практична конференція
студентів та молодих вчених з міжнародною участю**

**«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
ДО ДОСЯГНЕНЬ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»**

**15 травня 2025 р.
ХАРКІВ – Україна**

СУЛЬФОНІЛУРЕТИКИ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ РИЗИКИ

Файзуллін О. В., Кузенков Р. В., Халєєва О. Л.

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

faizullin.alexandr@gmail.com

Вступ. Основною причиною смертності серед хворих на цукровий діабет другого типу (ЦД2) є серцево-судинні патології, такі як інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, інсульт, що розвиваються як ускладнення ЦД2. З огляду на зазначене, одним з найважливіших критеріїв, що визначає вибір протидіабетичних засобів є їхній вплив на кардіоваскулярні ризики у хворих на ЦД2. В той же час існує точка зору, що застосування похідних сульфонілсечовини пов'язане зі зростанням серцево-судинних ризиків. В ході експериментальних досліджень було продемонстровано негативний вплив похідних сульфонілсечовини на стан міокарда в умовах ішемії, що й обумовило початок дискусій відносно доцільності застосування цих препаратів у хворих на ЦД2 з встановленими серцево-судинними захворюваннями.

Мета – спираючись на дані наукової літератури, оцінити вплив цукрознижувальних засобів групи сульфонілуретиків на кардіоваскулярні ризики у хворих на цукровий діабет другого типу.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій у фахових виданнях та інтернет-джерелах за період з 2000 по 2020 рік. Пошук інформації проводили в доступних у мережі Інтернет архівах спеціалізованих видань, а також за допомогою баз даних PubMed, Medline.

Результати та їх обговорення. Механізм цукрознижувальної дії похідних сульфонілсечовини пов'язаний зі стимуляцією секреції інсуліну, а вона, у свою чергу, обумовлена їхньою здатністю до взаємодії зі специфічними рецепторами сульфонілсечовини (SUR), що являють собою додаткові субодиниці у складі октамерної структури K_{ATP} -каналів. З'ясувавши з SUR1 в β -клітинах острівцевого апарату підшлункової залози, сульфонілуретики спричиняють блокування K_{ATP} -каналів та, за рахунок обмеження трансмембранного потоку іонів K^+ , викликають деполяризацію клітинної мембрани, а це, у свою чергу, призводить до відкриття потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів і надходження іонів Ca^{2+} всередину клітини. Зрештою, підвищення внутрішньоклітинного рівня іонів Ca^{2+} стимулює екзоцитоз секреторних гранул, що містять інсулін.

SUR представлені трьома ізоформами та експресуються не тільки в β -клітинах підшлункової залози (SUR1), а й у кардіоміоцитах та скелетних м'язах (SUR2A), гладеньких м'язах (SUR2B), деяких нейронах головного мозку (SUR1, SUR2A, SUR2B) і адипоцитах (SUR1). Саме зі стимуляцією позапанкреатичних рецепторів SUR2A та SUR2B і пов'язують можливе зростання кардіоваскулярних ризиків на тлі застосування похідних сульфонілсечовини.

Зв'язування похідних сульфонілсечовини з SUR2A в серцевому м'язі обумовлює блокування K_{ATP} -каналів, що перешкоджає ішемічному прекодиціонуванню, як одному з ключових механізмів захисту в умовах гіпоксії.

В той же час, накопичений клінічний досвід вказує на те, що ці негативні ефекти не можна розглядати як безумовний недолік усієї фармакологічної групи, оскільки вона характеризується значною гетерогенністю за цим показником. Так, глібенкламід чинить неселективну дію, в той час як гліклазид з високою вибірковістю з'ясується з SUR1, блокуючи тільки калієві канали β -клітин. Спорідненість глімепірида до SUR2A також приблизно в п'ять разів нижча ніж для глібенкламіда.

Припускається також, що збільшення кардіоваскулярних ризиків при застосуванні похідних сульфонілсечовини може бути зумовлене високою частотою гіпоглікемічних ускладнень при їх застосуванні. Існують докази того, що гіпоглікемія асоціюється з підвищеним рівнем летальності, зокрема, обумовленої серцево-судинними подіями.

Результати клінічних досліджень, метою яких було визначення впливу сульфонілуретиків на кардіоваскулярні ризики, є доволі суперечливими, що, частково, може пояснюватися їх методологічною недосконалістю, але протягом останнього часу з'являється все більше достовірних свідчень підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і загальної смертності на тлі терапії похідними сульфонілсечовини.

Так, у 2014 році C.L. Morgan зі співавторами було проведено дослідження, спрямоване на оцінку загальної смертності (первинна кінцева точка) і частоти серйозних несприятливих серцево-судинних подій (вторинна кінцева точка) серед хворих на ЦД2, які отримували метформін або препарати сульфонілсечовини в якості стартової монотерапії. Для аналізу використовували базу даних CPRD (Clinical Practice Research Datalink). В основний аналіз було включено 76811 хворих, які отримували монотерапію метформіном (середній період спостереження 2,9 року), і 15687 пацієнтів, які приймали препарати сульфонілсечовини (середній період спостереження 3,1 року). Додатковий аналіз був проведений у когортах попарно підібраних учасників – за основними характеристиками (по 2604 пацієнти в кожній групі) і за схильністю (по 8836 хворих). Відносний ризик смерті від будь-якої причини виявився достовірно вищим під час терапії препаратами сульфонілсечовини порівняно з метформіном у разі застосування всіх трьох аналітичних підходів, відповідно 1,58 (95% ДІ 1,483-1,684), 1,272 (1,021-1,584) і 1,902 (1,733-2,088). Відносний ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій становив, відповідно, 1,196 (1,090-1,313), 0,814 (0,578-1,148) і 1,202 (1,001-1,442).

Дослідження, проведене у 2022 році в Гонконзі, також продемонструвало зростання ризику шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті при застосуванні похідних сульфонілсечовини у пацієнтів з ЦД2 порівняно із застосуванням метформіну.

Висновки. На основі проведених нещодавно рандомізованих клінічних досліджень та оновлених міжнародних настанов похідні сульфонілсечовини, як препарати другої лінії, доцільно призначати пацієнтам з цукровим діабетом другого типу без встановлених серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: цукровий діабет другого типу, похідні сульфонілсечовини, кардіоваскулярний ризик.