МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Монографія

Харків
Львів
«Новий Світ-2000»
2026

УДК 615.272:616.379-008.64
Ф24

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 10 від 29 жовтня 2026 року

Авторський колектив:
І. П. Дунаєва, Н. О. Кравчун, О. В. Кривошапка, П. П. Кравчун, О. М. Шаповал, О. І. Паутіна, О. М. Дорошенко

Рецензенти:
Надія Василівна Скрипник, д. мед. наук, проф. Заслужений лікар України, завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету;
Ярослава Олександрівна Бутко, д. фарм. н., проф., завідувачка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Дунаєва І. П., Кравчун Н. О., Кривошапка О. В. та ін.
Ф24 **Фармакологія пероральних цукрознижувальних препаратів** : монографія / І. П. Дунаєва, Н. О. Кравчун, О. В. Кривошапка, П. П. Кравчун, О. М. Шаповал, О. І. Паутіна, О. М. Дорошенко. – Львів : «Новий Світ-2000», 2026. – 410 с.
ISBN 978-966-418-618-3

Монографія присвячена комплексному аналізу сучасної фармакології пероральних цукрознижувальних препаратів, що застосовуються у лікуванні цукрового діабету 2 типу. У виданні систематизовано сучасні уявлення про патофізіологічні основи захворювання, механізми дії, фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості основних класів пероральних гіпоглікемічних засобів, їх клінічну ефективність, профіль безпеки та можливі лікарські взаємодії.

Особливу увагу приділено сучасній концепції персоніфікованої фармакотерапії, вибору цукрознижувальних препаратів з урахуванням серцево-судинного та ниркового ризику, ожиріння, супутньої патології й функціонального стану органів-мішеней. Розглянуто кардіо- та нефропротекторні ефекти окремих фармакологічних класів, особливості їх застосування у спеціальних групах пацієнтів, а також сучасні й перспективні напрями розвитку пероральної цукрознижувальної терапії.

Монографія ґрунтується на узагальненні даних фундаментальних і клінічних досліджень, сучасних рекомендацій доказової медицини та результатів власних наукових спостережень авторів. Видання призначене для лікарів, фармакологів, ендокринологів, науковців, викладачів, аспірантів і здобувачів вищої медичної освіти.

УДК 615.272:616.379-008.64

© Авторський колектив, 2026
© Видавництво ПП «Новий Світ-2000»,
Видавець ФОП Піча С. В., 2026

ISBN 978-966-418-618-3

АВТОРСЬКИЙ КОЛЕКТИВ

Дунаєва Інна Павлівна, д.мед.н., доцент, завідувачка кафедри фармакології та фармакотерапії Харківського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений лікар України, лікар ендокринолог вищої категорії.

Кравчун Нонна Олександрівна, д.мед.н., професор, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений лікар України, лікар ендокринолог вищої категорії.

Кривошапка Олександр Вікторович, к.мед.н., доцент, проректор з науково-педагогічної роботи, доцент кафедри фармакології та фармакотерапії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Кравчун Павло Павлович, д.мед.н., доцент, заступник директора з науково-освітньої та інноваційної діяльності ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України, професор кафедри загальної практики - сімейної медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Шаповал Ольга Миколаївна, к.біол.н., доцент, доцент кафедри фармакології та фармакотерапії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Паутіна Олена Ігорівна, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Дорошенко Оксана Миколаївна, асистент кафедри фармакології та фармакотерапії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 8

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 10

ВСТУП 13

РОЗДІЛ 1. ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ЯК ОСНОВА ФАРМАКОТЕРАПІЇ (*Дунаєва І. П.)* 26

1.1. Етіологія цукрового діабету 2 типу 26

1.2. Інсулінорезистентність 30

1.3. Порушення секреції інсуліну 35

1.4. Роль печінки у порушенні вуглеводного обміну 41

1.5. Інкретинова система 44

1.6. Порушення транспорту глюкози 47

1.7. Хронічна гіперглікемія і ускладнення 50

РОЗДІЛ 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ (*Дунаєва І. П.)* 56

2.1. Історичні аспекти розвитку 56

2.2. Сучасна класифікація 60

2.3. Принципи вибору терапії 66

2.4. Монотерапія та комбінована терапія 70

2.5. Персоналізована медицина 73

РОЗДІЛ 3. БІГУАНІДИ (*Кравчун Н. О.)* 76

3.1. Історичні аспекти 76

3.2. Механізм дії 82

3.3. Фармакокінетика 88

3.4. Фармакодинаміка 92

3.5. Клінічна ефективність 96

3.6. Побічні ефекти 96

3.7. Протипоказання 98

3.8. Комбінації з іншими препаратами 98
3.9. Плейотропні ефекти метформіну 99
РОЗДІЛ 4. ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ (*Кравчун Н. О.*) 103
4.1. Історична довідка 103
4.2. Механізм дії 108
4.3. Місце препаратів сульфонілсечовини у лікуванні цукрового діабету 2 типу 111
4.4. Гліклазид MR: фармакологічні особливості та переваги 112
4.5. Використання гліклазиду в спеціальних популяціях. Пацієнти з захворюваннями нирок або печінки, літні пацієнти 118
4.6. Значення раннього глікемічного контролю 123
4.7. Сучасне місце гліклазиду MR та можливості комбінованої терапії 125
4.8. Гліклазид MR та іНЗКТГ-2: дані реальної клінічної практики 126
РОЗДІЛ 5. МЕГЛІТИНІДИ (*Паутіна О. І., Кривошапка О. В.)* 129
5.1. Загальна характеристика та місце серед пероральних цукрознижувальних лікарських засобів 129
5.2. Механізм дії меглітинідів 130
5.3. Особливості фармакокінетики 133
5.4. Показання до застосування та особливості клінічного використання 139
5.5. Побічні ефекти 143
5.6. Місце меглітинідів в терапії цукрового діабету 2 типу 148
РОЗДІЛ 6. ТІАЗОЛІДИНДІОНИ (*Шаповал О. М.)* 155
6.1. Механізм дії та вплив на інсулінорезистентність 157
6.2. Фармакокінетика 163
6.3. Клінічне застосування 168
6.4. Побічні ефекти 173
6.5. Обмеження застосування 177

РОЗДІЛ 7. ІНГІБІТОРИ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗИ (*Шаповал О. М.)* 183
7.1. Механізм дії 184
7.2. Фармакологічні ефекти 187
7.3. Клінічне значення 189
7.4. Побічні реакції 195
РОЗДІЛ 8. ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИЛПЕПТИДАЗИ-4 (*Паутіна О. І., Кривошапка О. В.*) 197
8.1. Інкретинова система 197
8.2. Механізм дії 201
8.3. Фармакокінетика 206
8.4. Ефективність 213
8.5. Безпека застосування 217
8.6. Порівняльна характеристика з іншими цукрознижувальними препаратами 222
РОЗДІЛ 9. ІНГІБІТОРИ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2-ГО ТИПУ (*Кравчун П. П., Дунаєва І. П.)* 232
9.1. Історична довідка 233
9.2. Фізіологія ниркової реабсорбції глюкози та механізм дії 234
9.3. Основні представники іНЗКТГ-2 та їх клініко-фармакологічна характеристика 236
9.4. Місце іНЗКТГ-2 в сучасній клінічній практиці України 243
9.5. Результати власних досліджень ефективності іНЗКТГ-2 251
РОЗДІЛ 10. НОВІ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ ПЕРОРАЛЬНІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ (*Дунаєва І. П.)* 257
10.1. Пероральні агоністи ГПП-1 257
10.2. Подвійні агоністи інкретинових рецепторів 263
10.3. Нові мішені фармакотерапії 267

10.4. Перспективи розвитку 270
РОЗДІЛ 11. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТА БЕЗПЕКА ТЕРАПІЇ (*Дорошенко О. М.)* 274
11.1. Гіпоглікемія 275
11.2. Метаболічні ускладнення 283
11.3. Вплив на серцево-судинну систему 289
11.4. Вплив на нирки 294
11.5. Взаємодії лікарських засобів 300
РОЗДІЛ 12. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ У СПЕЦІАЛЬНИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ (*Дорошенко О. М.)* 309
12.1. Літні пацієнти 309
12.2. Пацієнти з нирковою недостатністю 316
12.3. Пацієнти з печінковою патологією 324
12.4. Ожиріння 331
12.5. Прediабет 336
ВИСНОВКИ 341
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 347

АНОТАЦІЯ

В сучасних умовах цукровий діабет 2 типу перестає бути виключно ендокринною патологією і розглядається як системне захворювання з багатогранними метаболічними та органними проявами. Це зумовлює необхідність переосмислення підходів до фармакотерапії та переходу від стандартизованих схем лікування до персоналізованої, патогенетично обґрунтованої медицини, орієнтованої на індивідуальні особливості пацієнта, супутню патологію та ризик ускладнень.

Сучасний етап розвитку діабетології характеризується не лише появою нових класів лікарських засобів, але й зміною парадигми лікування від виключно глікемічного контролю до комплексного впливу на серцево-судинний ризик, функцію нирок, масу тіла та інші метаболічні показники. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває інтеграція знань із фундаментальної та клінічної фармакології й ендокринології, що дозволяє формувати сучасну, науково обґрунтовану терапевтичну стратегію.

Монографія підготовлена колективом авторів - фахівців у галузі фармакології та ендокринології - і покликана не лише узагальнити сучасні наукові дані, але й сприяти формуванню цілісного клініко-фармакологічного мислення лікаря. Такий підхід дозволяє обґрунтовано здійснювати вибір лікарських засобів, оптимізувати фармакотерапію з урахуванням патогенетичних механізмів захворювання та покращувати прогноз пацієнтів.

Особливу увагу приділено взаємозв'язку між механізмами дії пероральних цукрознижувальних препаратів і ключовими ланками патогенезу цукрового діабету 2 типу, що дозволяє розглядати фармакотерапію як інструмент цілеспрямованого впливу на патологічний процес, а не лише як засіб симптоматичної корекції гіперглікемії.

Представлений матеріал спрямований на поглиблення міждисциплінарного розуміння сучасних принципів лікування, підвищення

якості клінічних рішень та вдосконалення практичних підходів до ведення пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Монографія корисна для лікарів-ендокринологів, клінічних фармакологів, терапевтів, лікарів загальної практики - сімейної медицини, а також науковців і здобувачів медичної освіти.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АДФ – аденозиндифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

АТ – артеріальний тиск

АТФ – аденозинтрифосфат

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГІП – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид

ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1

ДІ – довірчий інтервал

ДКА – діабетичний кетоацидоз

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ІАГ – інгібітори α-глюкозидази

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МАСХП – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки

МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит

НЗКТГ-1 – натрійзалежний котранспортер глюкози 1-го типу

НЗКТГ-2 – натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу

ПСС – похідні сульфонілсечовини

ПЦЗП – пероральні цукрознижувальні препарати

рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТЗД – тіазолідиндіони

ФВ – фракція викиду

ХС – холестерин

ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2 типу

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ADA (*American Diabetes Association*) – Американська діабетична асоціація

AMPK (*AMP-activated protein kinase*) – АМФ-активована протеїнкіназа

AUC (*area under the curve*) – площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час»

CYP (*cytochrome P450*) – система цитохрому Р450

CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 – ізоферменти цитохрому Р450

EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) – Європейська асоціація з вивчення діабету

FDA (*Food and Drug Administration*) – Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США

GLUT (*glucose transporter*) – транспортер глюкози

GLUT-1 – транспортер глюкози 1-го типу

GLUT-4 – транспортер глюкози 4-го типу

HbA1c – глікований гемоглобін

HR (*hazard ratio*) – відношення ризиків

KATP – АТФ-залежний калієвий канал

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) – міжнародна ініціатива

«Покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок»

MACE (*major adverse cardiovascular events*) – основні несприятливі серцево-судинні події

MR (*modified release*) – модифіковане вивільнення

NNH (*number needed to harm*) – кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для виникнення одного додаткового випадку небажаної події

OR (*odds ratio*) – відношення шансів

PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) – γ-рецептор, активований проліфератором пероксисом

RR (*relative risk*) – відносний ризик

SUR1 (*sulfonylurea receptor 1*) – рецептор сульфонілсечовини 1-го типу

XR/ER (*extended release*) – пролонговане вивільнення

ВСТУП

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є одним із найважливіших викликів сучасної медицини та відноситься до найбільш поширених хронічних неінфекційних захворювань. За останні десятиліття відзначається неухильне зростання захворюваності на цукровий діабет у більшості країн світу, що пов'язано із глобальними демографічними та соціально-економічними змінами, урбанізацією, зниженням фізичної активності населення, зміною характеру харчування та збільшенням поширеності ожиріння. Внаслідок цього ЦД2 набув характеру глобальної епідемії, що має значні медичні, соціальні та економічні наслідки.

За даними міжнародних епідеміологічних досліджень, поширення ЦД неухильно зростає, причому більшість випадків (понад 90-95 %) становить саме ЦД2. Згідно з оцінками Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF) у 2021 році у світі налічувалося близько 537 млн дорослих осіб віком 20-79 років із цукровим діабетом, що становить приблизно 10,5 % дорослого населення планети. Прогнозується, що до 2030 року кількість хворих зросте до 643 млн, а до 2045 року - до 783 млн осіб, що свідчить про подальше поширення захворювання.

ЦД2 є складним багатофакторним метаболічним захворюванням, яке характеризується хронічною гіперглікемією, що виникає внаслідок поєднання інсулінорезистентності (ІР) периферійних тканин та поступового виснаження секреторної функції β-клітин підшлункової залози. Патогенез ЦД2 включає складну взаємодію генетичних чинників і факторів навколишнього середовища, що призводить до порушення регуляції вуглеводного, жирового та білкового обміну.

Особливу тривогу викликає той факт, що значна частина пацієнтів залишається не діагностованою. За оцінками IDF, приблизно 44-50 % випадків ЦД2 тривалий час залишаються не виявленими, що призводить до розвитку

хронічних ускладнень ще до встановлення діагнозу. У багатьох пацієнтів на момент виявлення захворювання вже відзначаються прояви мікросудинних або макросудинних уражень.

Поширення ЦД значною мірою корелює з віком. Найвищі показники захворюваності спостерігаються серед осіб старших вікових груп, однак упродовж останніх десятиліть відзначається тенденція до «омолодження» захворювання. Все частіше ЦД2 діагностується в осіб молодого та середнього віку, що значно погіршує соціально-економічний прогноз.

За оцінками епідеміологічних досліджень, поширення цукрового діабету в країнах Європи становить у середньому 8-11 % дорослого населення. В Україні, за офіційними статистичними даними, зареєстровано понад 1,3 млн пацієнтів із цукровим діабетом, проте реальна кількість хворих, за оцінками експертів, може перевищувати 2-2,5 млн осіб, враховуючи значну частку не діагностованих випадків. Більшість із них становлять пацієнти з ЦД2.

Важливою проблемою є також значне поширення прediабету. За оцінками IDF, у світі налічується приблизно 541 млн осіб із порушеною толерантністю до глюкози, що значно підвищує ризик подальшого розвитку ЦД2. Це свідчить про значний потенціал подальшого зростання захворюваності у майбутньому.

Сучасні уявлення про патогенез ЦД2 виходять за межі класичної концепції «ІР - дефіцит інсуліну». Нині встановлено, що у розвитку захворювання беруть участь численні патогенетичні механізми, включаючи порушення функції інкретинової системи, підвищену продукцію глюкози печінкою, зниження утилізації глюкози периферійними тканинами, порушення регуляції апетиту та енергетичного обміну, зміни функції нирок із підвищеною реабсорбцією глюкози, а також хронічний субклінічний запальний процес і оксидативний стрес.

Важливу роль у прогресуванні ЦД2 відіграє поступове зниження функціональної активності β-клітин підшлункової залози, яке розвивається вже на ранніх стадіях захворювання. Втрата секреторної здатності β-клітин

супроводжується порушенням першої фази секреції інсуліну, що призводить до постпрандіальної гіперглікемії, яка є одним із ранніх проявів ЦД2. Надалі відбувається прогресуюче зменшення маси β-клітин та розвиток відносної інсулінової недостатності.

Хронічна гіперглікемія спричиняє структурні та функціональні зміни різних органів і систем, що призводить до розвитку пізніх ускладнень ЦД2. До мікросудинних ускладнень належать діабетична ретинопатія, нефропатія та нейропатія, тоді як макросудинні ураження проявляються прискореним розвитком атеросклерозу та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Саме серцево-судинні ускладнення є головною причиною смертності пацієнтів з ЦД2.

Особливістю перебігу ЦД2 є його тривалий безсимптомний період. У багатьох випадках захворювання діагностується лише після розвитку ускладнень, що значно ускладнює лікування та погіршує прогноз. Це зумовлює необхідність раннього виявлення порушень вуглеводного обміну та своєчасного призначення фармакотерапії.

Соціально-економічне значення ЦД2 визначається високими витратами на лікування, реабілітацію та профілактику ускладнень. Витрати включають не лише безпосередню фармакотерапію, але й лікування серцево-судинних, ниркових, неврологічних та офтальмологічних ускладнень. За міжнародними оцінками, у 2021 році глобальні витрати на лікування ЦД становили приблизно 966 млрд доларів США, що майже у три рази перевищує витрати початку XXI століття. Очікується подальше зростання економічного навантаження на системи охорони здоров’я.

Значна частина витрат пов’язана з лікуванням ускладнень ЦД. Встановлено, що приблизно 50-70 % загальних витрат на лікування діабету припадає саме на лікування ускладнень, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт, хронічну ниркову недостатність та синдром діабетичної стопи. ЦД є

однією з провідних причин розвитку термінальної стадії ниркової недостатності та потреби у програмному гемодіалізі.

Значні економічні втрати пов'язані зі зниженням працездатності пацієнтів та передчасною смертністю. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ЦД входить до числа провідних причин інвалідизації населення. Пацієнти з ЦД мають у 2-3 рази вищий ризик серцево-судинної смертності порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну. Очікувана тривалість життя хворих на ЦД2 знижується в середньому на 5–10 років в залежності від віку, початку захворювання та наявності ускладнень.

Особливої уваги заслуговує зростання ЦД серед осіб працездатного віку, що підсилює соціальне навантаження на систему охорони здоров'я та економіку держави. За сучасними оцінками, понад 50 % пацієнтів із ЦД перебувають у віковій групі 40-64 роки, тобто у найбільш економічно активному періоді життя.

Сучасна стратегія лікування ЦД2 передбачає комплексний підхід, який включає модифікацію способу життя та медикаментозну терапію. Важливе місце у лікуванні посідають пероральні цукрознижувальні препарати, які є основою фармакотерапії більшості пацієнтів на початкових етапах захворювання, та широко застосовуються у складі комбінованої терапії на пізніших стадіях.

Пероральні цукрознижувальні препарати характеризуються значною різноманітністю механізмів дії, що дозволяє впливати на основні патогенетичні ланки ЦД2. До основних механізмів дії цих препаратів належать зниження продукції глюкози печінкою, підвищення чутливості тканин до інсуліну, стимуляція секреції інсуліну, пригнічення всмоктування вуглеводів у кишківнику та посилення виведення глюкози нирками.

Упродовж останніх десятиліть відбувся значний прогрес у розробці нових пероральних антигіперглікемічних засобів. Поява нових класів препаратів, зокрема інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (іНЗКТГ-2), суттєво розширила можливості

фармакотерапії ЦД2 та дозволила перейти від виключно гіпоглікемічного підходу до концепції органопротективної терапії.

Сучасні антигіперглікемічні препарати розглядаються не лише як засоби контролю рівня глюкози крові, але й як препарати, здатні впливати на серцево-судинний ризик, функціональний стан нирок, масу тіла та інші метаболічні показники. Такий підхід відповідає сучасній концепції комплексного лікування пацієнтів з ЦД2.

З огляду на значну кількість пероральних цукрознижувальних препаратів, різноманітність механізмів їх дії та особливостей застосування актуальним є узагальнення сучасних наукових даних щодо фармакології зазначених лікарських засобів

В умовах сучасних демографічних і соціальних змін оптимізація фармакотерапії цукрового діабету є одним із пріоритетних напрямів медицини. Своєчасне призначення ефективної медикаментозної терапії дозволяє значно знизити ризик розвитку ускладнень, покращити прогноз захворювання та зменшити економічні витрати.

Пероральні цукрознижувальні препарати відіграють важливу роль у забезпеченні доступності лікування, оскільки дозволяють ефективно контролювати рівень глікемії без необхідності застосування ін’єкційних лікарських форм на початкових етапах захворювання. Вони є базисом фармакотерапії більшості пацієнтів із ЦД2 та широко застосовуються як у вигляді монотерапії, так і в складі комбінованого лікування.

Раціональне використання пероральних цукрознижувальних препаратів сприяє зниженню частоти розвитку ускладнень та покращенню якості життя пацієнтів. Встановлено, що ефективний контроль глікемії дозволяє знизити ризик розвитку мікросудинних ускладнень приблизно на 25-40 %, що підтверджує важливість своєчасної фармакотерапії.

Крім того, застосування сучасних пероральних цукрознижувальних препаратів із додатковими кардіо- та нефропротективними властивостями

сприяє зниженню частоти госпіталізацій та смертності серед пацієнтів з ЦД2. Це визначає важливість зазначених лікарських засобів у структурі сучасної фармакотерапії захворювання.

Сучасна фармакотерапія ЦД2 базується на принципах патогенетично обґрунтованого, індивідуалізованого та безперервного лікування, спрямованого на досягнення стабільного метаболічного контролю та запобігання розвитку ускладнень захворювання. Основною метою терапії є досягнення та підтримання оптимального рівня глікемії, що дозволяє знизити ризик розвитку мікросудинних і макросудинних ускладнень, зменшити серцево-судинну смертність та покращити якість життя пацієнтів.

Основним інтегральним показником ефективності лікування є рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), який відображає середню концентрацію глюкози крові протягом попередніх 2-3 місяців. У більшості пацієнтів рекомендованим цільовим рівнем HbA1c є показник менше 7,0 %, однак залежно від віку, тривалості захворювання, наявності супутньої патології та ризику гіпоглікемії можуть встановлюватися індивідуальні цільові значення у межах 6,5-8,0 %. Крім HbA1c, важливе значення мають показники глікемії натще (переважно 4,4-7,2 ммоль/л) та постпрандіальної глікемії (менше 10 ммоль/л).

Фармакотерапія ЦД2 ґрунтується на сучасних уявленнях щодо багатокомпонентного патогенезу захворювання. Традиційна концепція, що пояснювала розвиток ЦД2 лише ІР та дефіцитом інсуліну, на теперішній час суттєво змінена. Встановлено, що у патогенезі захворювання беруть участь щонайменше вісім ключових механізмів, які отримали назву концепції «загрозливої вісімки». До них належать зниження секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, підвищена продукція глюкози печінкою, зниження утилізації глюкози м’язовою тканиною, посилений ліполіз у жировій тканині, порушення функції інкретинової системи, підвищена реабсорбція глюкози у нирках, підвищена секреція глюкагону α-клітинами підшлункової залози та порушення центральної регуляції апетиту і енергетичного обміну.

Відповідно до цих уявлень сучасна фармакотерапія передбачає використання лікарських засобів із різними механізмами дії, які впливають на окремі патогенетичні ланки захворювання. Такий підхід дозволяє більш ефективно контролювати рівень глікемії та сповільнювати прогресування захворювання.

Пероральні цукрознижувальні препарати є базовими засобами лікування більшості пацієнтів з ЦД2. Вони впливають на різні механізми регуляції вуглеводного обміну, включаючи зниження продукції глюкози печінкою, підвищення чутливості тканин до інсуліну, стимуляцію секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, уповільнення всмоктування вуглеводів у кишківнику та посилення виведення глюкози нирками.

Першим етапом лікування ЦД2 є модифікація способу життя, яка включає раціональне харчування, зниження маси тіла при ожирінні та підвищення фізичної активності. Проте у більшості пацієнтів лише немедикаментозні заходи не забезпечують достатнього контролю глікемії, що зумовлює необхідність призначення фармакотерапії вже на ранніх стадіях захворювання.

Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, препаратом першої лінії у більшості пацієнтів з ЦД2 є метформін, який належить до групи бігуанідів. Метформін знижує продукцію глюкози печінкою, підвищує чутливість периферійних тканин до інсуліну та сприяє покращенню метаболічного профілю пацієнтів. Препарат характеризується високою ефективністю, низьким ризиком гіпоглікемії та сприятливим впливом на масу тіла.

У випадках, коли монотерапія метформіном не забезпечує досягнення цільових показників глікемії, рекомендується застосування комбінованої фармакотерапії. Використання препаратів із різними механізмами дії дозволяє досягти більш вираженого гіпоглікемічного ефекту при зниженні ризику побічних реакцій.

На сучасному етапі розвитку діабетології значна увага приділяється не лише гіпоглікемічному ефекту препаратів, але й їх впливу на серцево-судинний

ризик, функцію нирок, масу тіла та інші метаболічні показники. Це пов’язане з тим, що серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності пацієнтів з ЦД2.

Встановлено, що приблизно 70-80 % пацієнтів з ЦД2 помирають від серцево-судинних ускладнень, включаючи ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарду та інсульт. У зв’язку з цим сучасна фармакотерапія спрямована не лише на нормалізацію рівня глюкози крові, але й на зниження загального серцево-судинного ризику.

Особливе місце в сучасній терапії ЦД2 посідають нові класи пероральних цукрознижувальних препаратів, зокрема інгібітори ДПП-4 та іНЗКТГ-2. Ці препарати характеризуються сприятливим профілем безпеки та додатковими органопротективними властивостями.

Препарати групи іНЗКТГ-2 забезпечують зниження рівня глікемії шляхом збільшення екскреції глюкози із сечею. Доведено, що застосування препаратів цієї групи сприяє зниженню ризику серцево-судинної смертності, госпіталізації з приводу серцевої недостатності та прогресування хронічної хвороби нирок. Використання цих препаратів супроводжується також зниженням маси тіла та артеріального тиску.

Інгібітори ДПП-4 підвищують активність ендогенних інкретинових гормонів, що сприяє глюкозозалежній стимуляції секреції інсуліну та пригніченню секреції глюкагону. Препарати цієї групи характеризуються низьким ризиком гіпоглікемії та легкою переносимістю.

Сучасні рекомендації передбачають раннє застосування комбінованої терапії з використанням препаратів із різними механізмами дії. Такий підхід дозволяє більш ефективно впливати на патогенетичні механізми захворювання та досягати цільових показників глікемії. Встановлено, що комбінована терапія дозволяє знизити рівень HbA1c додатково на 1,0-1,5 % порівняно з монотерапією.

Важливим принципом сучасної фармакотерапії є індивідуалізація лікування. Вибір лікарських засобів здійснюється з урахуванням віку пацієнта, тривалості захворювання, маси тіла, ризику гіпоглікемії, функції нирок і печінки, наявності серцево-судинних захворювань та інших супутніх станів.

Особливу увагу приділяють профілю безпеки препаратів. Гіпоглікемія залишається одним із найбільш небезпечних ускладнень фармакотерапії ЦД. Тому сучасні лікарські засоби характеризуються мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемічних станів.

Важливим напрямом розвитку фармакотерапії є створення фіксованих комбінацій пероральних цукрознижувальних препаратів. Застосування таких лікарських форм дозволяє зменшити кількість прийомів препаратів та підвищити прихильність пацієнтів до лікування.

Таким чином, сучасна фармакотерапія ЦД2 характеризується переходом від традиційного глюкозоцентричного підходу до комплексної метаболічної та органопротективної терапії. Пероральні цукрознижувальні препарати посідають провідне місце у лікуванні більшості пацієнтів і забезпечують ефективний контроль глікемії при високому рівні безпеки застосування.

Метою написання даної монографії є комплексна систематизація та узагальнення сучасних наукових даних щодо фармакології пероральних цукрознижувальних препаратів, включаючи механізми їх дії, фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, клінічну ефективність і безпеку застосування у хворих на ЦД2. Монографія спрямована на формування цілісного уявлення про сучасні можливості фармакотерапії ЦД2 з позицій експериментальної та клінічної фармакології, доказової медицини та індивідуалізованого підходу до лікування.

Особливу увагу приділено аналізу фармакологічних властивостей основних груп пероральних антигіперглікемічних засобів, їх впливу на різні ланки патогенезу ЦД2, а також сучасним уявленням щодо оптимального вибору фармакотерапії залежно від клінічних особливостей перебігу захворювання.

Представлені матеріали спрямовані на поглиблення теоретичних знань щодо механізмів дії лікарських засобів і вдосконалення практичних підходів до їх раціонального застосування.

Монографія має на меті не лише систематизацію сучасних літературних даних, але й їх критичний аналіз з позицій сучасної фармакологічної науки, що дозволяє визначити місце пероральних цукрознижувальних препаратів у структурі комплексної терапії ЦД2.

В даній роботі:

- аналізуються сучасні уявлення про етіологію та патогенез ЦД2 як теоретичну основу раціональної фармакотерапії та визначені основні патогенетичні ланки, що можуть бути мішенями фармакологічного впливу;
- узагальнені сучасні дані щодо класифікації пероральних цукрознижувальних препаратів з урахуванням їх хімічної структури, механізмів дії, фармакологічних властивостей та клінічного застосування;
- охарактеризовані молекулярні та клітинні механізми дії основних груп антигіперглікемічних лікарських засобів, а також їх вплив на різні компоненти регуляції вуглеводного обміну;
- розглянуті особливості фармакокінетики пероральних цукрознижувальних препаратів, включаючи процеси всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення, а також фактори, що можуть впливати на фармакокінетичні параметри;
- окреслені фармакодинамічні властивості препаратів та їх взаємозв’язок із клінічною ефективністю і переносимістю;
- оцінено клінічну ефективність основних груп пероральних цукрознижувальних препаратів на підставі результатів клінічних досліджень і сучасних рекомендацій доказової медицини;

- аналізуються профілі безпеки пероральних антигіперглікемічних засобів, включаючи частоту та характер побічних реакцій, ризик розвитку гіпоглікемічних станів, а також можливі лікарські взаємодії;
- визначене місце пероральних цукрознижувальних препаратів у сучасних алгоритмах лікування ЦД2 з урахуванням міжнародних та національних клінічних рекомендацій;
- виявляються можливості комбінованої фармакотерапії із застосуванням препаратів різних фармакологічних груп та оцінено її ефективність і безпеку;
- узагальнено сучасні підходи до індивідуалізації фармакотерапії з урахуванням клінічних особливостей пацієнтів, супутніх захворювань, функціонального стану органів і систем та ризику розвитку побічних ефектів;
- розглянуті особливості застосування пероральних цукрознижувальних препаратів у пацієнтів різних вікових груп та при супутній патології, зокрема при ожирінні, серцево-судинних захворюваннях, хронічній хворобі нирок та захворюваннях печінки;
- окреслені сучасні тенденції розвитку фармакотерапії ЦД2 та перспективні напрями створення нових пероральних антигіперглікемічних препаратів;
- узагальнені можливості практичного застосування отриманих даних у клінічній практиці та навчальному процесі.

Отже, реалізація поставлених завдань дозволила сформувати систематизоване уявлення про сучасні можливості фармакологічної корекції порушень вуглеводного обміну при ЦД2 та визначити перспективні напрями подальших досліджень у галузі фармакології пероральних цукрознижувальних препаратів.

Особливістю даної монографії є інтеграція даних експериментальних досліджень із результатами клінічних випробувань, що дозволило представити

сучасні пероральні цукрознижувальні препарати як єдину фармакологічну систему засобів патогенетичної терапії ЦД2. У роботі узагальнено відомості щодо фармакокінетичних особливостей препаратів, включаючи біодоступність, особливості метаболізму, шляхи елімінації та фактори, що впливають на фармакокінетику лікарських засобів.

Особливу увагу в роботі приділено аналізу нових класів пероральних препаратів, зокрема інгібіторів ДПП-4 та іНЗКТГ-2, а також їх органопротективних властивостей. Узагальнено сучасні дані щодо кардіопротективних і нефропротективних ефектів зазначених лікарських засобів, які виходять за межі їх антигіперглікемічної дії.

У монографії представлені сучасні уявлення щодо безпеки пероральних цукрознижувальних препаратів, включаючи ризик розвитку гіпоглікемії, метаболічних порушень та небажаних реакцій з боку різних органів і систем. Узагальнені дані щодо лікарських взаємодій та факторів, що можуть впливати на ефективність і безпеку фармакотерапії; здійснений комплексний аналіз можливостей комбінованої фармакотерапії ЦД2 із застосуванням препаратів різних фармакологічних груп. Окреслені сучасні підходи до вибору раціональних комбінацій лікарських засобів залежно від особливостей перебігу захворювання.

Важливим елементом роботи є виявлення сучасних підходів до індивідуалізації фармакотерапії з урахуванням клінічних характеристик пацієнтів, супутніх захворювань, функціонального стану печінки і нирок, ризику розвитку гіпоглікемічних станів та інших факторів. Розглянуто роль індивідуалізованого підходу в підвищенні ефективності та безпеки лікування.

Матеріали монографії можуть бути використані у навчальному процесі при підготовці здобувачів вищої медичної освіти, лікарів-інтернів та лікарів післядипломної освіти. Систематизований виклад матеріалу сприятиме формуванню сучасного уявлення про фармакологію пероральних цукрознижувальних препаратів та їх місце у лікуванні ЦД2.

Матеріали монографії можуть бути залучені при викладанні фармакології, клінічної фармакології, ендокринології та внутрішньої медицини у закладах вищої медичної освіти, слугувати теоретичною основою для підготовки лекцій, практичних занять, самостійної роботи здобувачів освіти.

Дані, подані у роботі можуть бути використані для оптимізації вибору пероральних цукрознижувальних препаратів залежно від клінічної ситуації, супутньої патології та індивідуальних особливостей пацієнтів. Це дозволяє підвищити ефективність терапії, сприяє зниженню частоти розвитку діабетичних ускладнень, ризику розвитку побічних реакцій.

Значення монографії зумовлене і тим, що систематизація сучасних даних щодо фармакокінетики, фармакодинаміки та безпеки пероральних цукрознижувальних препаратів дозволяє забезпечити більш раціональне та обґрунтоване застосування цих лікарських засобів у клінічній практиці.

РОЗДІЛ 1. ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ЯК ОСНОВА ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Дунаєва І. П.

1.1. Етіологія цукрового діабету 2 типу

ЦД2 є мультифакторним гетерогенним метаболічним захворюванням, розвиток якого зумовлений складною взаємодією генетичних, епігенетичних та середовищних чинників. В основі формування патологічного процесу перебуває поєднання ІР периферійних тканин із прогресуючою дисфункцією β-клітин підшлункової залози, що з часом призводить до розвитку хронічної гіперглікемії. Важливим є те, що етіологічні фактори не діють ізольовано, а формують взаємопов'язану мережу метаболічних порушень, які поступово реалізуються у клінічну маніфестацію захворювання.

Важливу роль у розвитку ЦД2 відіграє генетична схильність. Встановлено, що ризик розвитку захворювання значно підвищується в осіб, які мають родичів першого ступеня спорідненості з ЦД2. Якщо один із батьків хворіє на ЦД2, ризик розвитку захворювання становить приблизно 30-40%, тоді як при діабеті в обох батьків він може перевищувати 60-70%. Висока конкордантність серед монозиготних близнюків, що сягає 70-90%, також підтверджує значний внесок генетичних факторів у розвиток захворювання.

На сьогодні ідентифіковані численні генетичні локуси, асоційовані з розвитком ЦД2. Більшість із них пов'язані з порушенням функції β-клітин, а не лише з ІР. Зокрема, поліморфізми генів TCF7L2, KCNJ11, PPARG, SLC30A8, FTO та інших асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ЦД2. ГенTCF7L2 вважається одним з найбільш значущих генетичних факторів ризику, оскільки його варіанти пов'язані зі зниженням інкретинової відповіді та порушенням секреції інсуліну. Ген PPARG бере участь у регуляції диференціації адипоцитів

та чутливості тканин до інсуліну, тоді як ген FTO асоціюється з ожирінням і метаболічними порушеннями.

Провідним модифікованим фактором ризику розвитку ЦД2 є ожиріння, особливо абдомінального типу. Вісцеральна жирова тканина характеризується високою метаболічною активністю і функціонує як ендокринний орган. Вона продукує вільні жирні кислоти, лептин, резистин, фактор некрозу пухлин-α, інтерлейкін-6 та інші прозапальні цитокіни, які сприяють розвитку системного запалення низької інтенсивності та формуванню ІР. Одночасно знижується продукція адипонектину - адипокіну, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та має протизапальні властивості. Порушення балансу адипокінів відіграє важливу роль у розвитку метаболічних порушень.

Надлишкове надходження енергії з їжею, особливо при високому споживанні насичених жирів і рафінованих вуглеводів, призводить до накопичення ектопічного жиру в печінці, м’язах і підшлунковій залозі. Це явище отримало назву ліпотоксичності. Ектопічне відкладення ліпідів порушує інсуліновий сигнальний шлях, сприяє розвитку ІР та негативно впливає на функцію β-клітин. Своєю чергою, хронічна гіперглікемія викликає глюкозотоксичність, що додатково погіршує функціональний стан β-клітин і посилює прогресування захворювання.

Малорухливий спосіб життя є ще одним важливим фактором ризику розвитку ЦД2. Недостатня фізична активність призводить до зниження утилізації глюкози скелетними м’язами, зменшення експресії транспортерів GLUT-4 та погіршення чутливості тканин до інсуліну. Крім того, гіподинамія сприяє збільшенню маси тіла, розвитку вісцерального ожиріння та порушенню ліпідного обміну.

Вік є незалежним фактором ризику розвитку ЦД2. З віком спостерігається поступове зниження функціональної активності β-клітин підшлункової залози, зменшення м’язової маси, збільшення частки вісцерального жиру та зниження фізичної активності. Ці зміни сприяють розвитку ІР та порушенню секреції

інсуліну. Крім того, в літніх осіб часто наявні супутні захворювання та поліпрагмазія, що також може негативно впливати на метаболізм глюкози.

До факторів ризику порушень вуглеводного обміну також належать артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, які часто поєднуються з ІР та формують метаболічний синдром. Підвищений рівень тригліцеридів, зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності та збільшення концентрації малих щільних частинок ЛПНЩ асоціюються з розвитком ІР та підвищеним ризиком розвитку ЦД2.

У жінок важливими факторами ризику є наявність гестаційного діабету в анамнезі, синдром полікістозних яєчників, ожиріння та метаболічний синдром. Гестаційний діабет значно підвищує ризик розвитку ЦД2 в подальшому житті, оскільки свідчить про наявність прихованої ІР та дефекту секреції інсуліну. Синдром полікістозних яєчників також характеризується ІР та гіперінсулінемією, що сприяє розвитку порушень вуглеводного обміну.

Значну роль у розвитку ЦД2 відіграють епігенетичні механізми, включаючи внутрішньоутробне програмування метаболічних порушень. Низька маса тіла при народженні асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ІР у дорослому віці, що пояснюється феноменом «економного фенотипу». Водночас макросомія плоду при гестаційному діабеті також пов’язана з підвищеним ризиком розвитку ожиріння та ЦД в подальшому житті. Внутрішньоутробний вплив гіперглікемії може змінювати експресію генів, відповідальних за регуляцію метаболізму глюкози.

Останні дослідження свідчать про важливу роль кишкової мікробіоти у розвитку ІР та ЦД2. Зміни складу мікробіоти можуть впливати на проникність кишкової стінки, сприяти розвитку метаболічного запалення, змінювати продукцію коротколанцюгових жирних кислот та впливати на інкретинову систему. Дисбіоз кишкової мікробіоти асоціюється з ожирінням, ІР та порушенням вуглеводного обміну.

Додатковими сучасними факторами, що можуть сприяти розвитку ЦД2, є перенесена інфекція COVID-19 та хронічний психоемоційний стрес, зокрема пов'язаний із воєнним станом. Ці чинники набули особливої актуальності в останні роки та розглядаються як потенційні тригери маніфестації порушень вуглеводного обміну в схильних до цього осіб.

Після перенесеної інфекції COVID-19 констатовано значне підвищення частоти вперше діагностованого ЦД2 та погіршення контролю глікемії в пацієнтів із вже наявним захворюванням. Механізми цього явища є мультифакторними. SARS-CoV-2 може безпосередньо впливати на β-клітини підшлункової залози через рецептори ACE2, що експресуються у панкреатичних острівцях, викликаючи порушення секреції інсуліну. Крім того, системна запальна відповідь, характерна для COVID-19, супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів, які сприяють розвитку ІР.

Істотне значення також має застосування глюкокортикоїдів у лікуванні COVID-19, що може призводити до транзиторної або персистуючої гіперглікемії. Глюкокортикоїди стимулюють глюконеогенез у печінці, знижують утилізацію глюкози периферійними тканинами та підвищують ІР. В осіб із наявними факторами ризику це може сприяти маніфестації ЦД2. Крім того, перенесена інфекція часто супроводжується зниженням фізичної активності, збільшенням маси тіла та зміною харчової поведінки, що також підвищує ризик розвитку метаболічних порушень.

Хронічний психоемоційний стрес, пов'язаний із воєнними діями, вимушеним переміщенням, порушенням звичного способу життя, тривожними розладами та депресивними станами, також є важливим фактором ризику розвитку ЦД2. Тривала активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи призводить до підвищення секреції кортизолу, катехоламінів та інших контрінсулінових гормонів. Це супроводжується посиленням глюконеогенезу, зниженням чутливості тканин до інсуліну та підвищенням рівня глюкози в крові.

Крім гормональних змін, хронічний стрес супроводжується поведінковими факторами, що додатково підвищують ризик розвитку ЦД2. До них належать порушення сну, зниження фізичної активності, нерегулярне харчування, підвищене споживання висококалорійної їжі, збільшення маси тіла та куріння. Сукупність цих змін сприяє формуванню ІР та порушення секреції інсуліну.

До інших факторів ризику належить також обструктивне апное сну та прийом деяких лікарських засобів. Хронічна гіперглікемія, своєю чергою, посилює метаболічні порушення, сприяючи подальшому прогресуванню ІР та ушкодженню β-клітин підшлункової залози. Порушення циркадних ритмів також негативно впливає на секрецію інсуліну та чутливість тканин до нього.

Отже, ЦД2 формується внаслідок комплексної взаємодії генетичних, метаболічних, поведінкових та середовищних факторів. Вплив цих чинників призводить до розвитку ІР, дисфункції β-клітин підшлункової залози, порушення регуляції глюкозного гомеостазу та прогресування хронічної гіперглікемії. Розуміння етіологічних механізмів важливе для формування патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики та фармакотерапії ЦД2.

1.2. Інсулінорезистентність (ІР)

ІР є ключовою патофізіологічною ланкою розвитку ЦД2 та фундаментальним компонентом метаболічного синдрому. Вона визначається як зниження чутливості периферійних тканин-мішеней - передусім печінки, скелетних м’язів і жирової тканини - до біологічної дії інсуліну, що супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією та прогресуючим порушенням вуглеводного обміну.

У фізіологічних умовах інсулін, зв’язуючись зі специфічним рецептором на поверхні клітини, активує тирозинкіназний сигнальний каскад, що включає фосфорилювання субстратів інсулінового рецептора (IRS-1/2), активацію PI3K/Akt-шляху та транслокацію транспортерів глюкози GLUT-4 до клітинної

мембрани. Це забезпечує ефективне захоплення глюкози клітинами, пригнічення глюконеогенезу в печінці та регуляцію ліпідного обміну (рис. 1.1).

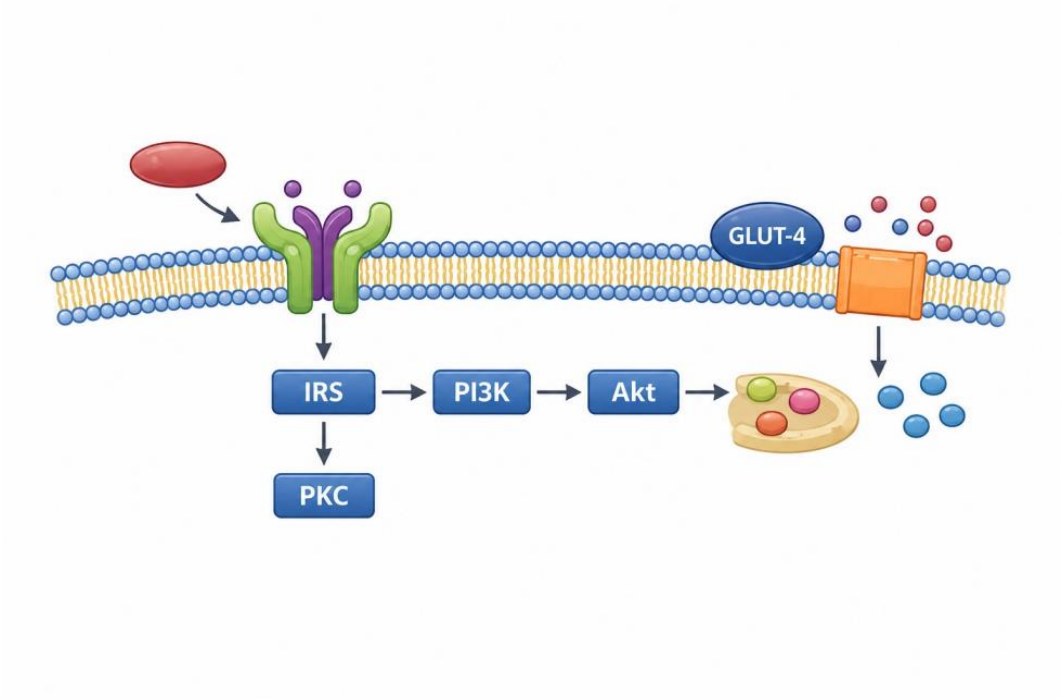


Рисунок 1.1. Схема інсулінової сигналізації

Патогенез ІР є багатофакторним і включає комплекс метаболічних, гормональних та запальних механізмів. Однією з провідних причин є надлишкове накопичення вільних жирних кислот, характерне для абдомінального ожиріння. Ліпотоксичність спричиняє активацію протеїнкінази С, що порушує фосфорилювання IRS та блокує подальшу передачу сигналу. Паралельно адипозна тканина функціонує як активний ендокринний орган, продукуючи прозапальні цитокіни (TNF-α, IL-6), які індукують хронічне низькорівневе запалення та сприяють сериновій фосфориляції інсулінових рецепторних субстратів.

Важливу роль відіграє також оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція, що знижують ефективність енергетичного метаболізму та посилюють ІР. Таким чином, ІР є результатом взаємодії ліпотоксичності, запалення та порушення внутрішньоклітинної сигналізації (рис. 1.2).

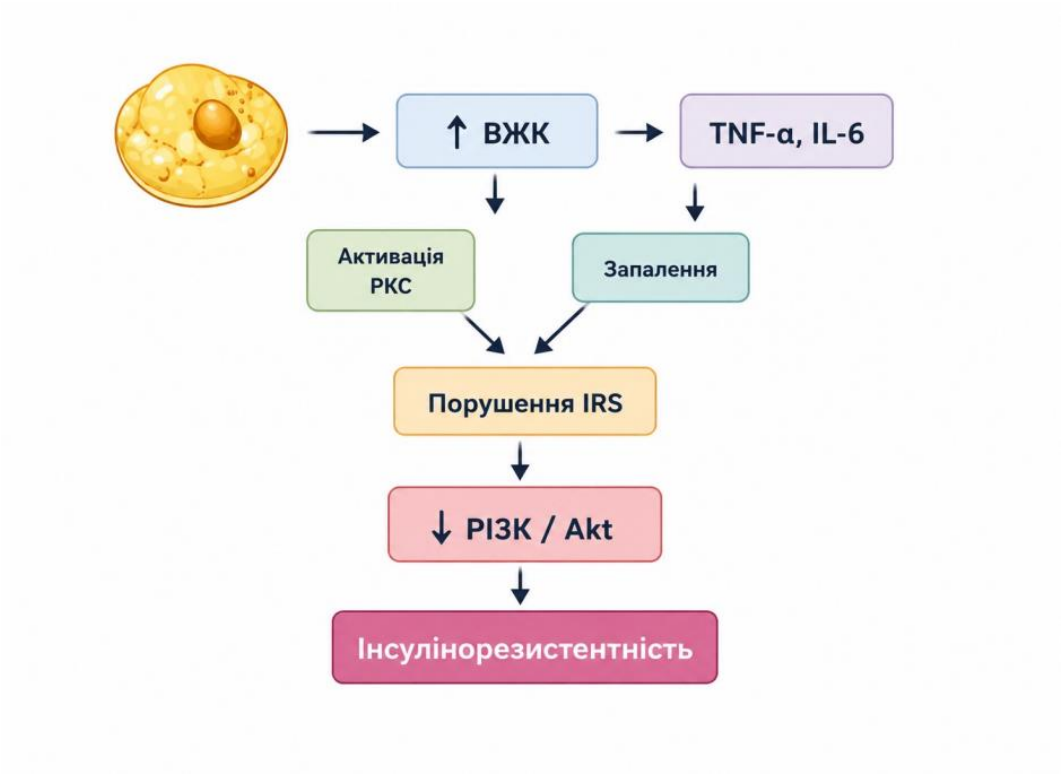


Рисунок 1.2. Основні механізми формування ІР

Клінічні прояви ІР мають органоспецифічний характер. У печінці вона призводить до неконтрольованого глюконеогенезу та підвищення рівня глюкози натще. У скелетних м'язах знижується утилізація глюкози, що формує постпрандіальну гіперглікемію. У жировій тканині ІР супроводжується посиленим ліполізом і підвищенням концентрації вільних жирних кислот, які, своєю чергою, поглиблюють метаболічні порушення.

З позицій фармакології пероральних цукрознижувальних препаратів ІР є однією з головних терапевтичних мішеней. Найбільш виражений вплив на ІР мають бігуаніди, зокрема метформін, який активує АМФ-активовану протеїнкіназу (AMPK), пригнічує печінковий глюконеогенез і підвищує чутливість тканин до інсуліну. Тіазолідиндіони (агоністи PPAR-γ) покращують функціональний стан адипоцитів, знижують рівень вільних жирних кислот і перерозподіляють жирову тканину, що супроводжується підвищенням інсулінової чутливості.

Інші класи препаратів, такі як інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (іНЗКТГ-2) та інкретин-орієнтовані засоби, впливають на

ІР опосередковано, через зменшення глюкозотоксичності, маси тіла та системного запалення (рис. 1.3).

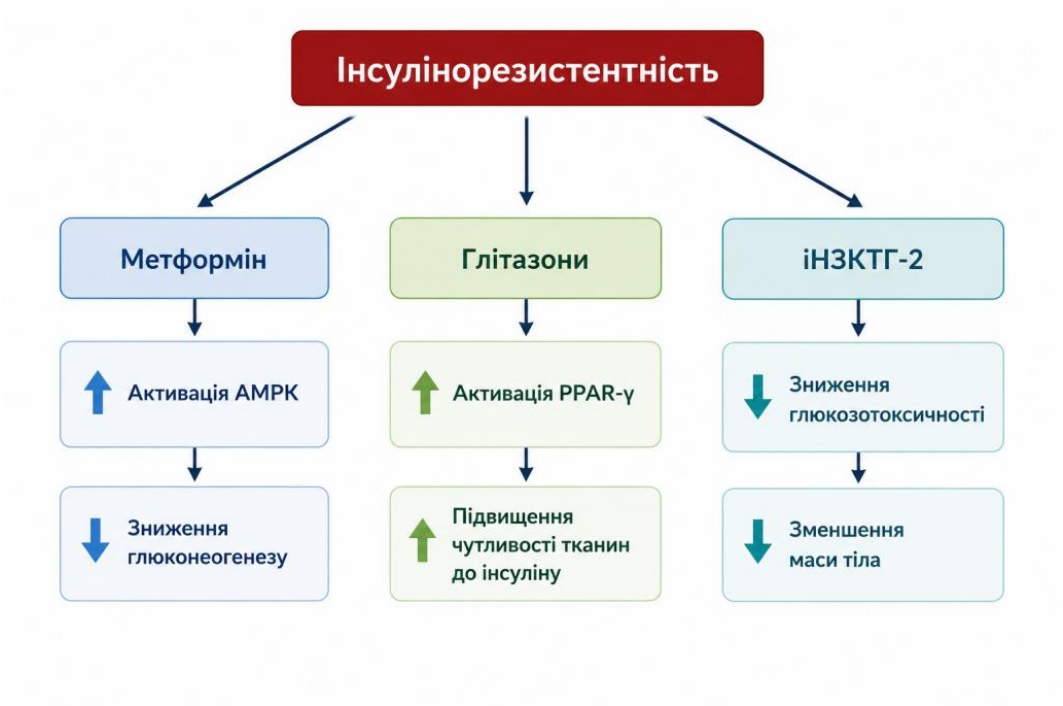


Рисунок 1.3. Фармакологічна корекція ІР

ІР має важливе клінічне значення як ранній маркер порушення вуглеводного обміну та предиктор серцево-судинних ускладнень. Вона лежить в основі кардіометаболічного та кардіоренального континууму, що обумовлює необхідність її раннього виявлення та цілеспрямованої фармакологічної корекції.

Для кількісної оцінки ІР в клінічній практиці найчастіше застосовують індекс HOMA, тоді як гіперінсулінемічний еуглікемічний клемп залишається «золотим стандартом» у наукових дослідженнях.

Отже, ІР є центральною патогенетичною ланкою ЦД2 та важливою фармакологічною мішенню, вплив на яку визначає ефективність сучасних стратегій лікування та профілактики метаболічних і серцево-судинних ускладнень. Вона формується задовго до клінічної маніфестації захворювання, відображаючи складну взаємодію генетичних, метаболічних і середовищних факторів, і супроводжується прогресуючим порушенням вуглеводного, ліпідного та енергетичного обміну.

ІР виступає не лише як тригер гіперглікемії, але і як системний патофізіологічний феномен, що лежить в основі кардіометаболічного континууму. Її наявність асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, активацією прозапальних та проатерогенних механізмів, розвитком атеросклерозу, ремоделюванням міокарда та прогресуванням хронічної хвороби нирок. У цьому контексті ІР слід розглядати як інтегральний фактор ризику, що об’єднує цукровий діабет, ожиріння, артеріальну гіпертензію та серцево-судинні захворювання в єдиний патологічний кластер.

З позицій сучасної фармакології, подолання ІР виходить за межі суто глікемічного контролю. Терапевтичні стратегії спрямовані на модифікацію ключових ланок патогенезу, включаючи зниження глюкозотоксичності та ліпотоксичності, пригнічення хронічного запалення, відновлення інсулінової сигналізації та покращення функції адипозної тканини. У цьому аспекті метформін залишається базисним препаратом першої лінії завдяки його плейотропним ефектам, тоді як тіазолідиндіони забезпечують більш таргетований вплив на рецепторні механізми чутливості до інсуліну. Водночас нові класи препаратів, зокремаіНЗКТГ-2 та інкретин-орієнтовані засоби, розширюють можливості корекції ІР через вплив на масу тіла, енергетичний баланс і системне запалення.

Важливо підкреслити, що ІР є потенційно модифікованим станом, що відкриває перспективи для раннього втручання. Поєднання фармакотерапії з немедикаментозними заходами, а саме - раціональним харчуванням, підвищенням фізичної активності та зниженням маси тіла і дозволяє не лише покращити метаболічні показники, але й впливати на прогноз захворювання в довгостроковій перспективі.

Таким чином, розуміння механізмів розвитку ІР та її цілеспрямована корекція є ключовими елементами сучасної концепції лікування ЦД2, що орієнтована не лише на контроль глікемії, але й на попередження розвитку ускладнень і покращення якості та тривалості життя пацієнтів.

1.3. Порушення секреції інсуліну

Порушення секреції інсуліну є другою ключовою патогенетичною ланкою ЦД2 після ІР та визначає прогресування захворювання від стадії компенсованої гіперінсулінемії до відносної, а згодом і абсолютної інсулінової недостатності. На ранніх етапах захворювання β-клітини підшлункової залози здатні компенсувати знижену чутливість периферійних тканин до інсуліну шляхом підвищення його секреції. Однак тривале функціональне перевантаження β-клітин у поєднанні з метаболічними та запальними впливами призводить до їх поступового виснаження, зниження секреторної відповіді та втрати клітинної маси.

У фізіологічних умовах секреція інсуліну β-клітинами має чітко організований двофазний характер. Перша фаза - це швидкий, короткочасний викид інсуліну, що відбувається протягом перших хвилин після підвищення рівня глюкози в крові і відображає екзоцитоз гранул, які вже були підготовлені до секреції. Друга фаза характеризується більш повільним, але тривалим вивільненням інсуліну, що забезпечується рекрутуванням резервних гранул, їх транспортуванням до плазматичної мембрани та неосинтезом гормону. Саме перша фаза відіграє критичну роль у контролі постпрандіальної глікемії, тоді як друга - у підтриманні стабільного рівня глюкози впродовж тривалого часу (рис. 1.4).

Механізм глюкозо-індукованої секреції інсуліну є складним багатоступеневим процесом, який інтегрує метаболічні та електрофізіологічні сигнали. Глюкоза надходить у β-клітину переважно через транспортери GLUT-2 (у людини також значущу роль відіграють GLUT-1/3), після чого піддається фосфорилюванню глюкокіназою – ключовим сенсором глюкози. Подальший метаболізм глюкози в процесах гліколізу та окисного фосфорилювання супроводжується підвищенням співвідношення АТФ/АДФ, що призводить до закриття АТФ-залежних калієвих каналів (K_ATP).

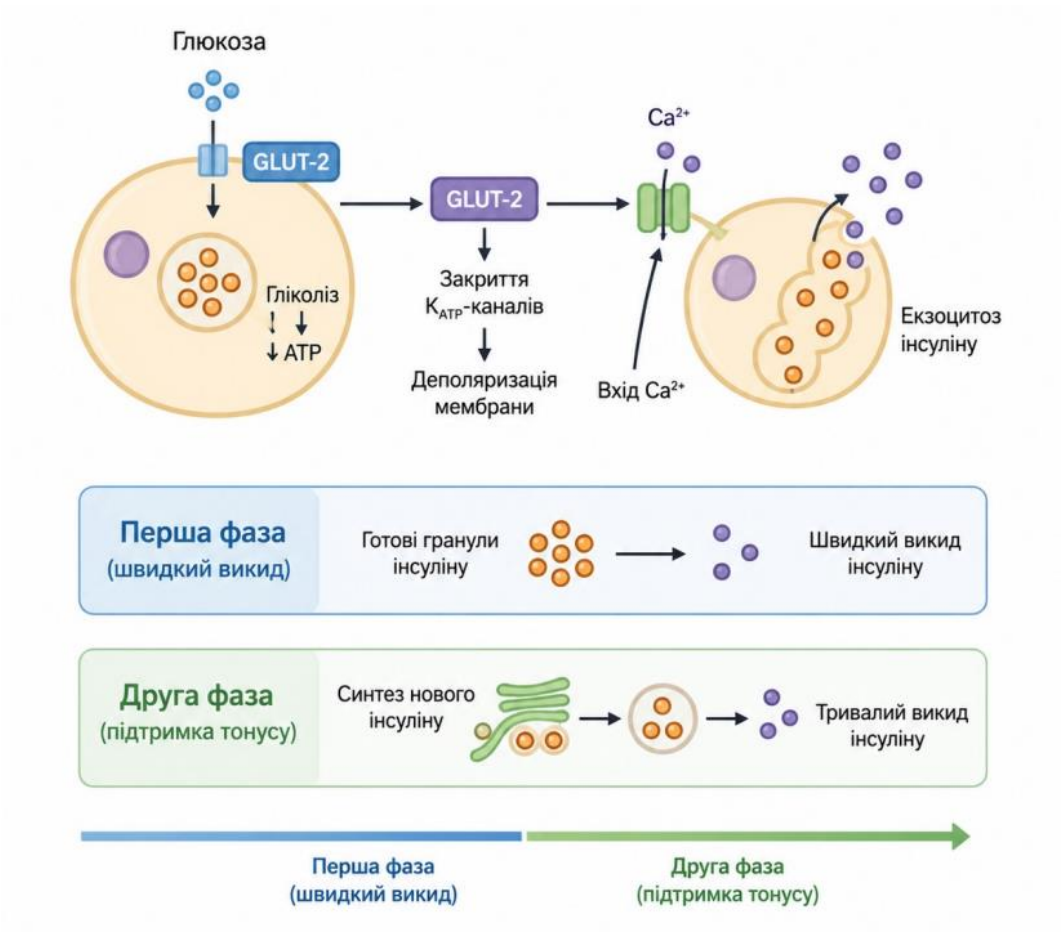


Рисунок 1.4. Двофазна модель секреції інсуліну

Закриття K_ATP-каналів викликає деполяризацію плазматичної мембрани β-клітини, що, своєю чергою, активує потенціалзалежні кальцієві канали. Потрапляння іонів калію вклітину є ключовим тригером екзоцитозу інсулінових гранул через активацію кальцій-залежних білків, зокрема SNARE-комплексу. В такий спосіб реалізується так званий «триггерний шлях» секреції інсуліну.

Водночас поряд із тригерним існує «ампліфікаційний шлях», який не залежить безпосередньо від змін мембранного потенціалу, але підсилює секреторну відповідь β-клітини. Він реалізується через утворення метаболітів (зокрема NADPH, малоніл-КоА) та сигнальних молекул, що підвищують ефективність екзоцитозу інсуліну. Важливу роль у регуляції секреції відіграють також інкретинові гормони (ГПП-1, ГІП), які через підвищення рівня цАМФ активують протеїнкіназу А та Epac-залежні шляхи, потенціюючи вивільнення інсуліну у відповідь на глюкозу.

Крім того, секреція інсуліну знаходиться під впливом нейрогуморальної регуляції. Парасимпатична стимуляція через ацетилхолін посилює секрецію інсуліну, тоді як симпатична активація, зокрема через α2-адренорецептори, її пригнічує. Значення мають також внутрішньоострівцеві взаємодії: глюкагон та соматостатин, що секретуються α- та δ-клітинами, модулюють функцію β-клітин в рамках складної паракринної регуляції.

Отже, секреція інсуліну є результатом інтеграції метаболічних, іонних та гормональних сигналів, а її порушення при ЦД2 відображає як дефекти внутрішньоклітинних механізмів β-клітин, так і порушення їх регуляторного мікрооточення, що обумовлює прогресуючу втрату адекватної глікемічної відповіді.

При ЦД2 одним із найраніших функціональних порушень є втрата або значне зниження першої фази секреції інсуліну, що має принципове значення для контролю постпрандіальної глікемії. Відсутність швидкого пікового викиду інсуліну призводить до неадекватного пригнічення печінкового глюконеогенезу після прийому їжі та надмірного підвищення рівня глюкози в крові. У подальшому на тлі тривалого метаболічного навантаження відбувається поступове виснаження β-клітин, що супроводжується зниженням і другої фази секреції інсуліну. Це відображає не лише функціональну неспроможність клітин, але й зменшення їх маси внаслідок апоптозу, що зрештою призводить до формування відносної, а згодом і абсолютної інсулінової недостатності.

Патогенез порушення секреції інсуліну є багатокомпонентним і включає взаємодію метаболічних, запальних, генетичних та молекулярних механізмів. Ключову роль відіграють явища глюкозотоксичності та ліпотоксичності, які формуються за умови хронічної гіперглікемії та підвищеного рівня вільних жирних кислот. Тривалий вплив гіперглікемії призводить до порушення функції глюкокінази - основного сенсора глюкози в β-клітинах, зниження експресії генів інсуліну (INS), а також транскрипційних факторів (PDX-1, MafA), що регулюють його синтез. Одночасно накопичення токсичних ліпідних метаболітів

(діацилгліцерол, цераміди) спричиняє порушення внутрішньоклітинної сигналізації, інгібування екзоцитозу інсулінових гранул і розвиток ендоплазматичного стресу.

Важливим компонентом є оксидативний стрес, який у β-клітинах має особливе значення через відносно низьку активність антиоксидантних систем. Надлишкове утворення реактивних форм кисню призводить до пошкодження мітохондрій, зниження продукції АТФ та порушення ключового тригерного механізму секреції інсуліну. Паралельно активація стрес-асоційованих сигнальних шляхів (JNK, NF-κB) посилює запальну відповідь і сприяє апоптозу β-клітин.

Хронічне низькоградієнтне запалення, характерне для метаболічного синдрому та ожиріння, додатково поглиблює β-клітинну дисфункцію. Прозапальні цитокіни (TNF-α, IL-1β, IL-6) порушують інсуліновий синтез, змінюють іонні потоки та інгібують сигнальні механізми, необхідні для нормального вивільнення інсуліну. IL-1β, зокрема, здатний індукувати експресію iNOS і підвищувати рівень оксиду азоту, що має цитотоксичний ефект для β-клітин.

Окремої уваги заслуговує роль інкретинової дисфункції. В пацієнтів із ЦД2 спостерігається зниження ефекту інкретинів, насамперед, глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), що проявляється зменшенням глюкозозалежної стимуляції секреції інсуліну та недостатнім пригніченням секреції глюкагону. Це додатково порушує постпрандіальний глікемічний контроль і сприяє прогресуванню захворювання.

Генетичні фактори також відіграють суттєву роль у формуванні β-клітинної дисфункції. Виявлені численні генетичні варіанти (зокрема TCF7L2, KCNJ11, ABCC8), які впливають на розвиток, функцію та виживання β-клітин, а також на ефективність секреції інсуліну. Генетично детерміноване зниження функціонального резерву β-клітин може обумовлювати більш ранню маніфестацію захворювання та швидше прогресування.

Додатковими механізмами є порушення аутофагії, амілоїдоз острівців Лангерганса (накопичення ізлет-амілоїдного поліпептиду - IAPP), а також дисрегуляція внутрішньоострівцевих взаємодій між α-, β- та δ-клітинами, що призводить до неадекватної секреції глюкагону та ще більше поглиблює гіперглікемію (рис.1.5).

З позицій фармакології, порушення секреції інсуліну є однією з ключових терапевтичних мішеней у лікуванні ЦД2, оскільки саме β-клітинна дисфункція визначає прогресування захворювання та поступову втрату ефективності глікемічного контролю. Класичні інсуліносекретагоги, а саме препарати сульфонілсечовини та меглітиніди реалізують свій ефект шляхом блокади АТФ-залежних калієвих каналів (K_ATP) β-клітин, що призводить до деполяризації мембрани, відкриття кальцієвих каналів і стимуляції екзоцитозу інсулінових гранул. Це забезпечує швидке зниження глікемії, однак такий механізм є глюкозонезалежним і може супроводжуватися ризиком гіпоглікемії та поступовим виснаженням β-клітин при тривалому застосуванні.

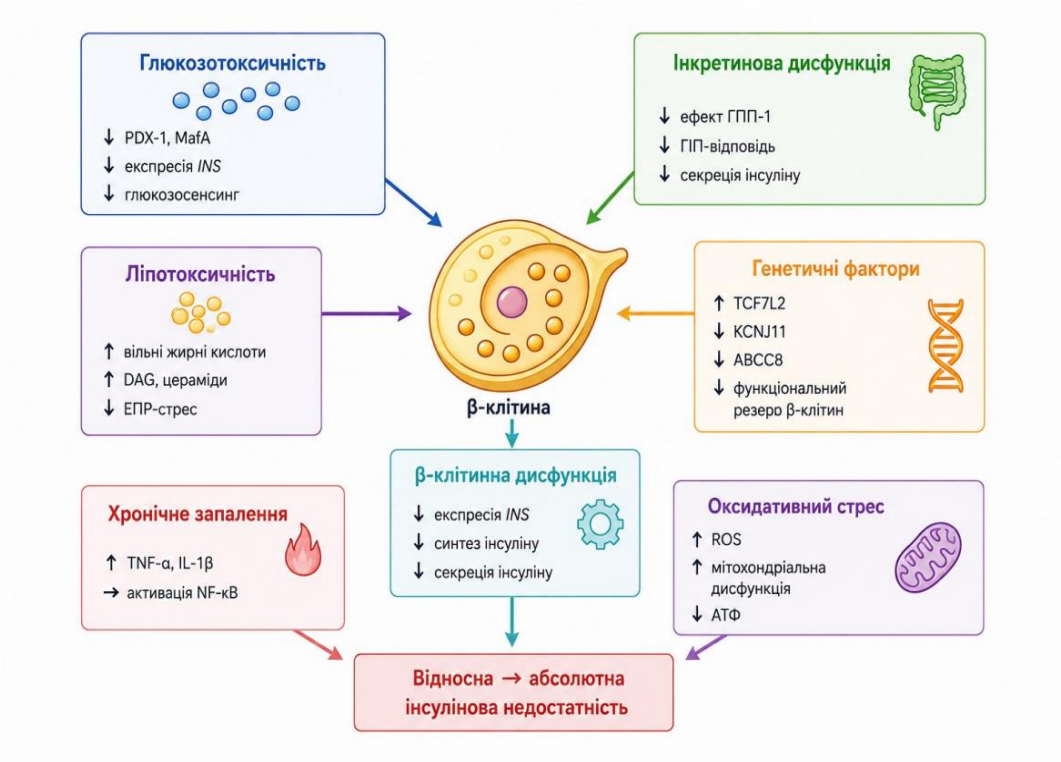


Рисунок 1.5 Механізми порушення секреції інсуліну при ЦД2

На відміну від цього, інкретин-орієнтовані препарати (арГПП-1 та інгібітори ДПП-4) відновлюють більш фізіологічний, глюкозозалежний характер секреції інсуліну. Вони підвищують рівень цАМФ у β-клітинах, активують протеїнкіназу А та Epac-залежні сигнальні шляхи, що посилює екзоцитоз інсуліну лише за умови підвищеної глікемії. Додатково ці препарати пригнічують секрецію глюкагону, уповільнюють шлункове випорожнення та у випадку агоністів ГПП-1 сприяють зниженню маси тіла, що опосередковано покращує функцію β-клітин.

Важливою складовою сучасної фармакотерапії є також вплив на патогенетичні механізми, що перебуває в основі β-клітинної дисфункції. Метформін, зменшуючи глюкозотоксичність через пригнічення печінкового глюконеогенезу та активацію AMPK, опосередковано сприяє збереженню секреторної функції β-клітин. Інгібітори НЗКТГ-2, знижуючи рівень глікемії незалежно від інсуліну, також зменшують метаболічне навантаження на β-клітини та покращують їх функціональний стан. Таким чином, сучасна терапія все більше орієнтується на принцип «β-клітинного щадіння».

Окрім стимуляції секреції інсуліну значна увага приділяється стратегіям збереження та потенційного відновлення функціональної маси β-клітин. Експериментальні та клінічні дані свідчать про можливість уповільнення апоптозу β-клітин, зниження ендоплазматичного та оксидативного стресу, а також покращення їх проліферації та функціональної активності під впливом певних фармакологічних агентів, зокрема інкретинів. У цьому контексті формується концепція «модифікації перебігу захворювання», яка виходить за межі симптоматичного контролю глікемії.

Сучасні підходи до лікування передбачають індивідуалізацію терапії з урахуванням фенотипу пацієнта, ступеня β-клітинної дисфункції, тривалості захворювання та супутніх кардіометаболічних ризиків. Поєднання препаратів із різними механізмами дії дозволяє одночасно впливати як на ІР, так і на

порушення секреції інсуліну, що забезпечує більш ефективний та стабільний контроль глікемії.

Визначено, що порушення секреції інсуліну слід розглядати як динамічний, прогресуючий процес, що відображає складну взаємодію метаболічних, молекулярних та генетичних факторів і визначає клінічний перебіг ЦД2. Глибоке розуміння механізмів β-клітинної дисфункції є основою для розробки та раціонального застосування сучасних фармакологічних стратегій, спрямованих не лише на досягнення глікемічного контролю, але й на збереження функціонального резерву β-клітин, попередження ускладнень та покращення довгострокового прогнозу захворювання.

1.4. Роль печінки у порушенні вуглеводного обміну

Печінка відіграє центральну роль у регуляції вуглеводного обміну та підтриманні глікемічного гомеостазу, виступаючи ключовим органом інтеграції метаболічних, гормональних і енергетичних сигналів. У фізіологічних умовах вона забезпечує динамічну рівновагу між продукцією та утилізацією глюкози, координуючи процеси глікогенолізу, глюконеогенезу та глікогенезу залежно від харчового статусу, рівня інсуліну та глюкагону, а також потреб периферійних тканин.

У постпрандіальному стані під впливом інсуліну активується синтез глікогену (через глікогенсинтазу), пригнічується глюконеогенез (через інгібування транскрипційних факторів FOXO1) та знижується глікогеноліз. У стані голодування, навпаки, домінує дія глюкагону, який через активацію cAMP/PKA-шляху стимулює глікогеноліз і глюконеогенез, забезпечуючи стабільний рівень глюкози в крові. Таким чином, печінка виконує функцію «буфера» глюкози, підтримуючи енергетичний баланс організму.

За ЦД2 відбувається глибока перебудова печінкового метаболізму, що проявляється розвитком печінкової ІР. Це призводить до втрати здатності інсуліну ефективно пригнічувати продукцію глюкози, що є основною причиною

гіперглікемії натще. Важливо, що при цьому формується феномен так званої «селективної ІР», коли інсулін втрачає здатність пригнічувати глюконеогенез, але зберігає або навіть посилює стимуляцію ліпогенезу, що сприяє розвитку стеатозу печінки.

Молекулярною основою цих порушень є дефекти інсулінового сигнального каскаду, зокрема зниження активності IRS-1/2, PI3K та Akt, що призводить до недостатнього фосфорилювання та інактивації FOXO1. У результаті цих процесів відбувається підвищена експресія генів глюконеогенезу, таких як PEPCK і G6Pase, що зумовлює надмірну продукцію глюкози. Додатково важливу роль відіграє підвищений приплив субстратів для глюконеогенезу (лактат, гліцерол, амінокислоти), що формується на тлі ІР в периферійних тканинах.

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є тісно пов’язаним з ЦД2 станом і розглядається як один із ключових компонентів кардіометаболічного континууму. Накопичення тригліцеридів у гепатоцитах супроводжується утворенням токсичних ліпідних метаболітів (діацилгліцерол, цераміди), які активують протеїнкіназу С та інгібують інсулінову сигналізацію. Це призводить до посилення глюконеогенезу, розвитку оксидативного та ендоплазматичного стресу, а також активації запальних процесів.

Важливу роль у взаємодії між жировою тканиною та печінкою відіграють адипокіни - біологічно активні речовини, що секретуються адипоцитами і мають системний метаболічний ефект. При ІР та ожирінні відбувається дисбаланс адипокінів, що безпосередньо впливає на печінковий метаболізм. Зокрема, зниження рівня адипонектину - ключового інсуліносенситайзера, що асоціюється зі зменшенням активації AMPK у гепатоцитах, сприяє посиленню глюконеогенезу та накопиченню ліпідів у печінці. Водночас підвищення рівня лептину, резистину, вісфатину та інших прозапальних адипокінів сприяє активації запальних сигнальних шляхів (NF-κB, JNK), розвитку печінкової ІР та прогресуванню стеатозу.

Адипокіни також модулюють продукцію гепатокінів, формуючи складну мережу міжорганної комунікації. Порушення цього балансу призводить до посилення системного запалення, оксидативного стресу та метаболічної дисрегуляції, що ще більше поглиблює печінкову дисфункцію.

Печінка, своєю чергою, функціонує як ендокринний орган, продукуючи гепатокіни (fetuin-A, FGF21, ANGPTL8), які впливають на інсулінову чутливість і метаболізм у периферійних тканинах. Таким чином, формується двосторонній зв'язок «жирова тканина - печінка», що відіграє ключову роль у патогенезі ЦД2.

Важливу роль у патогенезі відіграє глюкозотоксичність, яка формується внаслідок надмірної продукції глюкози печінкою. Хронічна гіперглікемія призводить до погіршення функції β-клітин, посилення ІР та активації оксидативного стресу, формуючи замкнене патологічне коло «печінка - підшлункова залоза - периферійні тканини».

Додатковим фактором є порушення взаємодії між інсуліном і глюкагоном. В умовах ІР формується відносна гіперглюкагонемія, що призводить до надмірної активації глюконеогенезу та глікогенолізу. Втрата нормальної інкретинової відповіді також сприяє дисрегуляції α-клітин і посиленню гіперглікемії.

З фармакологічної точки зору, печінка є однією з основних мішеней сучасної цукрознижувальної терапії. Метформін реалізує свій ефект переважно через активацію AMPK, що призводить до пригнічення глюконеогенезу, зниження експресії PEPCK і G6Pase та покращення інсулінової чутливості. Препарати іНЗКТГ-2, знижуючи глікемію незалежно від інсуліну, опосередковано зменшують глюкозотоксичність і метаболічне навантаження на печінку. Інкретин-орієнтовані препарати пригнічують секрецію глюкагону та покращують гормональну регуляцію печінкового метаболізму.

Перспективними напрямами є також вплив на МАСХП, адипокіни, гепатокіни та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що відкриває можливості для патогенетично обґрунтованої терапії. Зокрема, вивчаються препарати, що

впливають на FXR, PPAR та інші ядерні рецептори, які регулюють метаболізм у печінці.

Отже, печінка постає не лише органом-мішенню, але й активним регулятором і драйвером метаболічних порушень при ЦД2. Її дисфункція перебуває в основі гіперглікемії натще, глюкозотоксичності та прогресування системних метаболічних розладів. Взаємодія печінки з жировою тканиною через адипокіни формує додатковий рівень регуляції, що має важливе значення для патогенеза та терапевтичних підходів. Глибоке розуміння цих процесів є ключовим для розробки сучасних фармакологічних стратегій, спрямованих на комплексну корекцію вуглеводного обміну, попередження ускладнень і покращення прогнозу захворювання.

1.5. Інкретинова система

Інкретинова система є важливою складовою нейрогуморальної регуляції вуглеводного обміну та відіграє ключову роль у підтриманні глікемічного гомеостазу. Вона забезпечує фізіологічне посилення секреції інсуліну у відповідь на надходження поживних речовин у травний тракт, формуючи інкретиновий ефект. Особливість цього феномену полягає в тому, що пероральне надходження глюкози викликає значно більш виражену інсулінову відповідь порівняно з внутрішньовенним введенням при однаковому рівні глікемії, що свідчить про ключову роль кишкових гормонів у регуляції β-клітинної функції.

Основними гормонами інкретинової системи є ГПП-1 та глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП). ГПП-1 синтезується з проглюкагону L-клітинами дистальних відділів тонкої та товстої кишки, тоді як ГІП утворюється K-клітинами проксимального відділу тонкої кишки. Секреція інкретинів є швидкою і багатофакторною: вона запускається не лише прямим контактом поживних речовин із ентероендокринними клітинами, але й опосередковується нейронними механізмами (вагусні рефлекси) та гуморальними сигналами.

Інкретини реалізують свої ефекти через специфічні рецептори, пов’язані з Gs-білками, що експресуються на β-клітинах підшлункової залози, а також у нервовій системі, печінці, серці та інших тканинах. Активація рецепторів призводить до підвищення рівня цАМФ, активації протеїнкінази А та Epac2-залежних шляхів, що підсилює екзоцитоз інсулінових гранул. Інкретини не ініціюють секрецію інсуліну самостійно, а потенціюють її у присутності глюкози, що забезпечує глюкозозалежний характер відповіді та фізіологічну безпеку цього механізму.

На рівні β-клітин ГПП-1 виконує не лише секреторну, але й трофічну функцію: він підвищує експресію генів інсуліну, сприяє проліферації β-клітин, зменшує апоптоз і покращує їх функціональний резерв. Важливу роль відіграє також вплив на іонні канали, внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз і механізми «priming» інсулінових гранул, що забезпечує ефективну відповідь на глікемічні коливання.

ГПП-1 чинить багатосистемний вплив. Він пригнічує секрецію глюкагону α-клітинами, особливо в постпрандіальному періоді, що має критичне значення для обмеження печінкового глюконеогенезу. Крім того, він уповільнює шлункове випорожнення, зменшуючи швидкість надходження глюкози в кров, та впливає на центри апетиту і насичення в гіпоталамусі, інтегруючи сигнали енергетичного балансу.

ГІП також стимулює секрецію інсуліну, однак його ефективність значною мірою залежить від функціонального стану β-клітин. У фізіологічних умовах він відіграє важливу роль у постпрандіальній інсуліновій відповіді, однак при метаболічних порушеннях його інсулінотропний ефект знижується.

Важливою особливістю інкретинової системи є її швидка інактивація ферментом ДПП-4, який розщеплює активні форми ГПП-1 і ГІП протягом кількох хвилин після їх секреції. Така короткочасність дії дозволяє забезпечити точну часову координацію метаболічної відповіді на прийом їжі.

Інкретинова система функціонує як частина інтегративної осі «кишківник - підшлункова залоза - печінка - центральна нервова система». Через вплив на секрецію глюкагону та інсуліну вона опосередковано регулює печінковий глюконеогенез, тоді як через центральні механізми впливає на апетит і енергетичний баланс. Вагусні аферентні шляхи забезпечують швидку передачу сигналів від кишківника до мозку, що доповнює гормональні ефекти інкретинів.

Останніми роками значну увагу приділяють взаємодії інкретинової системи з кишковою мікробіотою. Метаболіти мікробіоти, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти, здатні впливати на секрецію ГПП-1 через активацію рецепторів FFAR2/3 на L-клітинах. Дисбіоз, характерний для ожиріння та ЦД2, може порушувати ці механізми, сприяючи зниженню інкретинової відповіді.

При ЦД2 спостерігається комплексне порушення інкретинової системи. Зокрема відзначається зниження секреції ГПП-1, порушення його постпрандіальної динаміки та істотне зменшення чутливості β-клітин до ГІП. Одночасно зберігається або навіть посилюється неадекватна секреція глюкагону, що призводить до надмірної продукції глюкози печінкою.

Інкретинова дисфункція тісно пов’язана з глюкозотоксичністю та ліпотоксичністю. Хронічна гіперглікемія призводить до зниження експресії рецепторів ГПП-1 і ГІП, порушення сигнальних шляхів цАМФ та зниження чутливості β-клітин. Підвищений рівень вільних жирних кислот також негативно впливає на функцію ентероендокринних клітин і секрецію інкретинів.

Крім того, інкретинова система взаємодіє з адипокінами та гепатокінами, формуючи складну мережу міжорганної регуляції. Адипонектин може потенціювати інкретинові ефекти через активацію AMPK, тоді як прозапальні адипокіни (TNF-α, резистин) сприяють інкретиновій резистентності. Порушення цієї взаємодії поглиблює метаболічну дисрегуляцію.

Визначено, що інкретинова система є складним багаторівневим регулятором, що інтегрує сигнали з боку травного тракту, ендокринної

підшлункової залози, печінки, жирової тканини та центральної нервової системи. Її порушення при ЦД2 має системний характер і сприяє розвитку постпрандіальної гіперглікемії, β-клітинної дисфункції та гормонального дисбалансу. Розуміння цих механізмів має фундаментальне значення для формування сучасних уявлень про патогенез захворювання та визначає перспективні напрями подальших досліджень.

1.6. Порушення транспорту глюкози

Транспорт глюкози через клітинні мембрани є фундаментальним процесом, що забезпечує енергетичні потреби клітин і підтримання системного глікемічного гомеостазу. Він здійснюється за участю двох основних класів білків: транспортерів глюкози родини GLUT (glucose transporters) та натрій-залежних котранспортерів глюкози (НЗКТГ). Злагоджена робота цих систем забезпечує ефективне надходження глюкози в клітини, її розподіл між органами та реабсорбцію в нирках.

Родина GLUT включає понад 10 ізоформ, з яких ключове значення для вуглеводного обміну мають GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 та GLUT-4. GLUT-1 забезпечує базальний транспорт глюкози і широко експресується в більшості тканин, включаючи ендотелій і еритроцити. GLUT-3 має високу афінність до глюкози і переважно локалізується в нейронах, забезпечуючи стабільне постачання енергії мозку. GLUT-2, що експресується в гепатоцитах, β-клітинах підшлункової залози та ентероцитах, характеризується низькою афінністю, але високою транспортною здатністю, що дозволяє йому виконувати функцію глюкозного сенсора. GLUT-4 є інсулінозалежним транспортером, характерним для скелетних м’язів, жирової тканини та кардіоміоцитів, і відіграє ключову роль у постпрандіальній утилізації глюкози.

У фізіологічних умовах інсулін стимулює транспорт глюкози шляхом активації сигнального каскаду, що включає інсуліновий рецептор, IRS-1/2, PI3K,

Akt та AS160 (TBC1D4). Фосфорилювання AS160 призводить до активації Rab-GTPаз, які забезпечують переміщення везикул із GLUT-4 до плазматичної мембрани. Подальше «докування» і злиття везикул із мембраною здійснюється за участю SNARE-білків (VAMP2, syntaxin-4, SNAP23), що забезпечує швидке збільшення кількості транспортерів на поверхні клітини, відповідно, підвищення захоплення глюкози.

При ЦД2 порушення транспорту глюкози є однією з центральних патогенетичних ланок, що безпосередньо пов'язана з ІР. Основним дефектом є зниження інсулін-індукованої транслокації GLUT-4 у скелетних м'язах і жировій тканині, що призводить до зменшення клітинного захоплення глюкози. Внаслідок цього формується постпрандіальна гіперглікемія, а надлишок глюкози залишається в системному кровотоці.

Молекулярні механізми цього порушення включають дефекти на різних рівнях інсулінового сигналінгу. Зокрема, відбувається серинова фосфориляція IRS-1 під впливом стрес-кіназ (JNK, IKKβ, PKC), що знижує його здатність активувати PI3K. Зниження активності Akt призводить до порушення фосфорилювання AS160 і до блокування мобілізації GLUT-4. Паралельно спостерігається порушення функції Rab-білків, дефекти цитоскелетної динаміки та зниження ефективності SNARE-комплексу.

Ліпотоксичність є одним із ключових факторів, що лежать в основі порушення транспорту глюкози. Накопичення діацилгліцеролу та церамідів у м'язових і жирових клітинах активує протеїнкіназу С, що пригнічує інсуліновий сигнал. Цераміди також можуть безпосередньо інгібувати Akt, посилюючи ІР. Оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція додатково знижують ефективність енергетичного метаболізму і транспорту глюкози.

У скелетних м'язах, які забезпечують до 70-80% постпрандіальної утилізації глюкози, порушення транспорту має вирішальне значення. Зниження щільності GLUT-4, порушення кровопостачання, дефекти капілярної перфузії та зменшення інсулінзалежного захоплення глюкози формують основу

периферійної ІР. Важливим компенсаторним механізмом є інсуліннезалежна стимуляція транспорту глюкози під впливом фізичної активності через активацію AMPK, що підкреслює роль м’язової активності в регуляції глікемії.

У жировій тканині порушення транспорту глюкози супроводжується змінами адипокінового профілю та метаболічної функції адипоцитів. Зниження захоплення глюкози обмежує синтез тригліцеридів і сприяє посиленню ліполізу, що призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот у крові. Це, своєю чергою, поглиблює ІР у печінці та м’язах, формуючи міжорганну метаболічну дисрегуляцію.

У печінці транспорт глюкози здійснюється за участю GLUT-2 і не є безпосередньо інсулінозалежним. Однак інсулін регулює баланс між захопленням і продукцією глюкози. При ІР цей баланс порушується і переважає глюконеогенез, що призводить до підвищення рівня глюкози натще.

Особливу роль відіграють натрій-залежні котранспортери глюкози. НЗКТГ-1 забезпечує всмоктування глюкози в кишківнику, тоді як НЗКТГ-2 відповідає за реабсорбцію глюкози в проксимальних канальцях нирок. При ЦД2 відзначається підвищення експресії та активності НЗКТГ-2, що призводить до збільшення ниркового порогу для глюкози та сприяє підтриманню гіперглікемії.

Додатковим аспектом є порушення транспорту глюкози через гематоенцефалічний бар’єр, що здійснюється переважно через GLUT-1. Зміни цього процесу можуть впливати на центральні механізми регуляції апетиту, енергетичного балансу та нейроендокринної відповіді.

Таким чином, порушення транспорту глюкози при ЦД2 є багаторівневим процесом, що включає дефекти інсулінового сигналінгу, порушення функції транспортерів глюкози, ліпотоксичність, запалення та міжорганну метаболічну дисрегуляцію. Ці зміни призводять до зниження утилізації глюкози, розвитку гіперглікемії та прогресування ІР, що визначає клінічний перебіг захворювання та формує основу для подальших ускладнень.

1.7. Хронічна гіперглікемія і ускладнення

Хронічна гіперглікемія є центральною ланкою патогенезу ЦД2 та основним чинником розвитку його пізніх ускладнень. Тривале підвищення рівня глюкози в крові призводить до глибоких метаболічних, клітинних і молекулярних порушень, що мають системний характер і охоплюють практично всі органи та тканини.

На відміну від гострих коливань глікемії саме хронічна гіперглікемія ініціює каскад патологічних процесів, об'єднаних поняттям «глюкозотоксичність». Вона характеризується прямим ушкоджувальним впливом глюкози на клітини, порушенням функції β-клітин, прогресуванням IP та активацією прозапальних і прооксидантних механізмів (рис. 1.6).

Одним із ключових механізмів ушкодження є надмірне утворення реактивних форм кисню (ROS) у мітохондріях. Перевантаження клітин глюкозою призводить до підвищення електронного потоку в дихальному ланцюзі та утворення супероксид-аніону, що запускає оксидативний стрес. Останній, своєю чергою, пошкоджує білки, ліпіди та ДНК, а також активує сигнальні шляхи, що сприяють запаленню та апоптозу.

Важливу роль у розвитку ускладнень відіграє активація поліолового шляху метаболізму глюкози. Надлишкова глюкоза перетворюється на сорбітол під дією альдозоредуктази, що супроводжується виснаженням NADPH і зниженням антиоксидантного захисту клітини. Накопичення сорбітолу також призводить до осмотичного стресу, особливо в клітинах, які не залежать від інсуліну для транспорта глюкози (нейрони, клітини кришталика, ендотелій).

Іншим ключовим механізмом є неензиматичне глікозилювання білків з утворенням кінцевих продуктів глікації (AGEs). Взаємодія AGEs з їх рецепторами (RAGE) активує NF-κB-залежні сигнальні шляхи, що призводить до підвищення експресії прозапальних цитокінів, адгезійних молекул і факторів коагуляції. Це сприяє розвитку хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції.

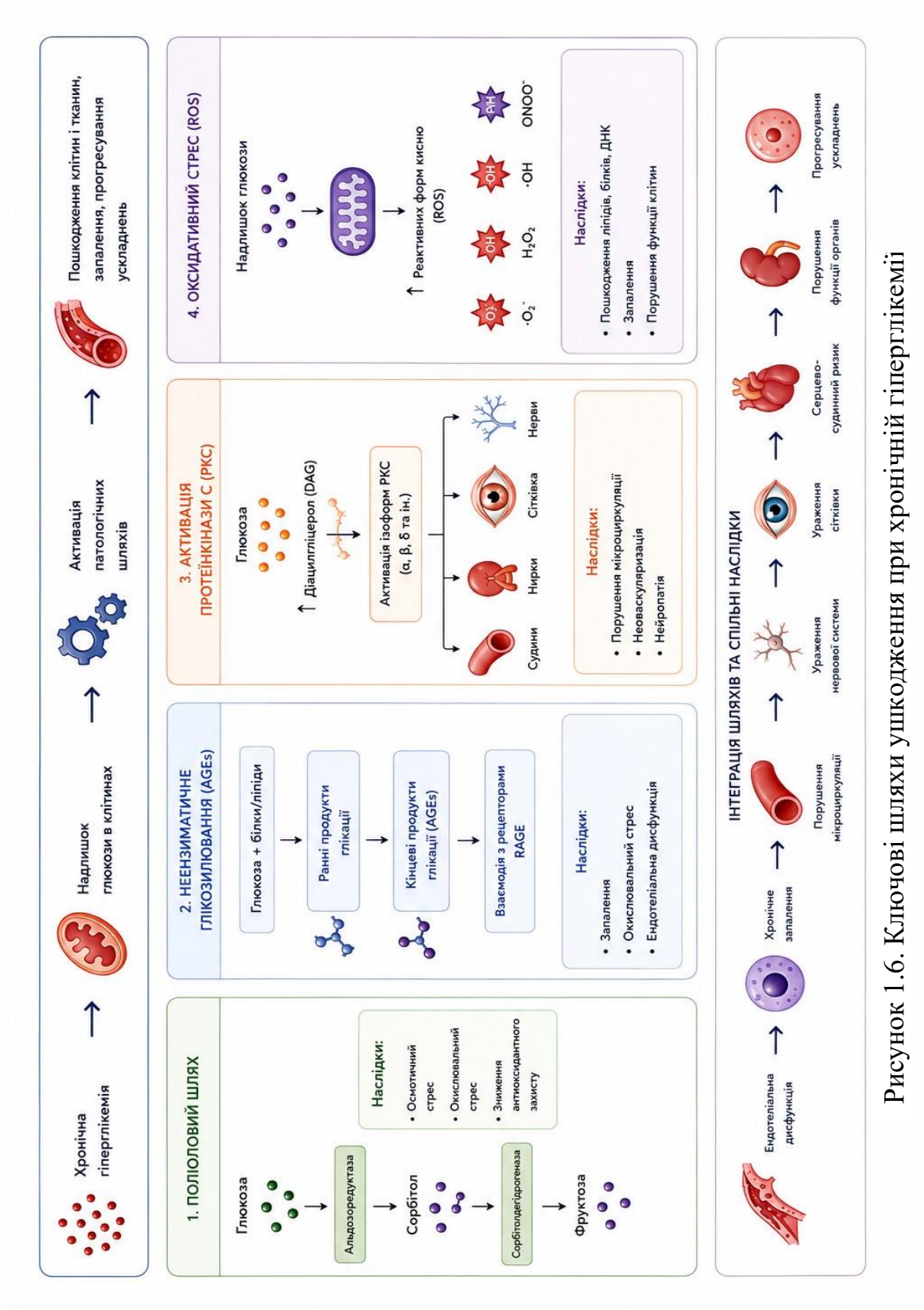


Рисунок 1.6. Ключові шляхи ушкодження при хронічній гіперглікемії

Активація протеїнкінази С (PKC) є ще одним важливим патогенетичним механізмом. Підвищення рівня диацилгліцеролу (DAG) у клітинах призводить до активації різних ізоформ PKC, що впливає на судинний тонус, проникність судинної стінки, експресію факторів росту (зокрема VEGF) і компонентів позаклітинного матриксу. Це відіграє ключову роль у розвитку мікросудинних ускладнень.

Гексозаміновий шлях також бере участь у патогенезі ускладнень. Перенаправлення глюкози в цей шлях призводить до модифікації білків через O-GlcNAc-глікозилювання, що впливає на транскрипцію генів і клітинні функції, зокрема сприяє розвитку IP та фіброзу.

Хронічна гіперглікемія тісно пов’язана з розвитком ендотеліальної дисфункції, яка є раннім етапом судинних уражень. Зниження біодоступності оксиду азоту (NO), підвищення рівня ендотеліну-1, активація запальних процесів і порушення гемостазу створюють умови для розвитку атеросклерозу та тромбозу.

Ускладнення цукрового діабету традиційно поділяють на мікросудинні та макросудинні. До мікросудинних ускладнень належать діабетична ретинопатія, нефропатія та нейропатія. Їх патогенез пов’язаний із ураженням дрібних судин, підвищенням проникності капілярів, ішемією та фіброзом тканин (табл. 1.1).

Діабетична ретинопатія характеризується мікроаневризмами, крововиливами, неоваскуляризацією та може призводити до втрати зору. Діабетична нефропатія проявляється гломерулярною гіперфільтрацією, потовщенням базальної мембрани, протеїнурією та прогресуючим зниженням функції нирок. Діабетична нейропатія включає сенсорні, моторні та автономні порушення, що значно знижують якість життя пацієнтів.

Макросудинні ускладнення охоплюють атеросклеротичні ураження великих судин і включають ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні захворювання та периферійну артеріальну хворобу. Хронічна гіперглікемія, у поєднанні з дисліпідемією, артеріальною гіпертензією та запаленням, значно прискорює розвиток атеросклерозу.

Таблиця 1.1.

Мікро- та макросудинні ускладнення ЦД 2.

Мікросудинні ускладнення					
Ускладнення	**Основні патогенетичні механізми**	**Клінічні прояви**	**Діагностичні критерії**	**Основні наслідки**	**Профілактика та контроль**
Діабетична ретинопатія	Гіперглікемія → ушкодження ендотелію капілярів сітківки, ↑ проникності судин, мікроаневризми, ішемія, неоваскуляризація	На ранніх стадіях – безсимптомний перебіг; зниження гостроти зору, «мушки», фотопсії, крововиливи	Офтальмоскопія; оптична когерентна томографія; флуоресцентна ангіографія	Макулярний набряк, крововиливи, тракційне відшарування сітківки, сліпота	Контроль глікемії та АТ; регулярний скринінг очного дна; анти-VEGF/лазерне лікування за показаннями
Діабетична нефропатія	Гіперглікемія → клубочкова гіперфільтрація, потовщення базальної мембрани, мезангіальна експансія, активація РААС, запалення та фіброз	Мікро-/альбумінурія, протеїнурія, набряки, артеріальна гіпертензія	Альбумінурія, ШКФ, креатинін крові, аналіз сечі	Хронічна хвороба нирок, термінальна ниркова недостатність, потреба в діалізі/трансплантації	Контроль глікемії й АТ; іНЗКТГ-2 та блокада РААС за показаннями; контроль альбумінурії
Діабетична нейропатія	Гіперглікемія → оксидативний стрес, мікроішемія vasa nervorum, накопичення сорбітолу, запалення, демієлінізація	Парестезії, печіння, оніміння, біль, зниження вібраційної та тактильної чутливості	Клінічне обстеження; монофіламен-тний тест; вібраційне тестування; за показаннями ЕНМГ	Синдром діабетичної стопи, виразки, інфекції, ампутації; автономна дисфункція	Контроль глікемії; догляд за стопами; регулярний скринінг; симптоматична терапія болю
Діабетична мікроангіопатія (інші прояви)	Ураження дрібних судин різних органів: ендоте-ліальна дисфун-кція, підвищена проникність, порушення мікроциркуляції	Повільне загоєння ран, трофічні зміни, схильність до інфекцій, ураження інших органів	Клінічне обстеження та органоспецифічна діагностика	Хронічні виразки, інфекції, рубцеві зміни, зниження функції органів	Контроль факторів ризику, глікемії та АТ; догляд за шкірою; лікування інфекцій

Макросудинні ускладнення					
Ускладнення	**Основні патогенетичні механізми**	**Клінічні прояви**	**Діагностичні критерії**	**Основні наслідки**	**Профілактика та контроль**
Ішемічна хвороба серця	Атеросклероз коронарних артерій, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, хронічне запалення, тромбоз	Стенокардія, інфаркт міокарда, безбольова ішемія	ЕКГ, тропонін-тест, ехокардіографія, КТ-коронарографія/ коронарна ангіографія за показаннями	Інфаркт міокарда, СН, раптова серцева смерть	Контроль глікемії, АТ і ліпідів; антитромботична терапія за показаннями; відмова від куріння; фізична активність
Цереброваскулярні захворювання	Атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, тромбоз церебральних судин	ТІА, ішемічний інсульт, когнітивні порушення	КТ/МРТ головного мозку; дуплексне сканування сонних артерій; ЕКГ; холтерівське моніторування за показаннями	Інвалідизація, когнітивний дефіцит, зниження якості життя, підвищений ризик смерті	Контроль АТ, глікемії та ліпідів; антитромботична терапія за показаннями; контроль маси тіла; фізична активність
Периферійна артеріальна хвороба	Атеросклероз периферійних артерій, ендотеліальна дисфункція, запалення, зниження перфузії тканин	Переміжна кульгавість, біль у спокої, виразки, некроз тканин, зниження температури кінцівок	ЛПІ (кісточково-плечовий індекс), дуплексне сканування артерій нижніх кінцівок, КТ-ангіографія	Критична ішемія кінцівок, виразки, інфекції, ампутації	Контроль факторів ризику; антитромботична терапія та статини за показаннями; фізична активність; догляд за стопами
Атеросклероз (системний)	Дисліпідемія, гіперглікемія, оксидативний стрес, запалення, утворення AGEs, ендотеліальна дисфункція	Може бути безсимптомним; проявляється залежно від ураженого судинного басейну	УЗД судин, КТ-ангіографія/ МР-ангіографія за показаннями; ліпідний профіль	Прогресування ішемічних ускладнень, серцево-судинні катастрофи	Комплексний контроль факторів ризику: глікемія, АТ, ліпіди, маса тіла; відмова від куріння

Особливе місце посідає концепція «метаболічної пам’яті», яка полягає в тому, що ранні періоди гіперглікемії можуть мати довготривалий негативний вплив навіть після досягнення адекватного глікемічного контролю. Це пов’язане з епігенетичними змінами, стабільними модифікаціями білків і накопиченням AGEs.

Важливим аспектом є взаємозв’язок між гіперглікемією та запаленням. Хронічна гіперглікемія сприяє активації імунної системи, підвищенню рівня цитокінів і формуванню стану хронічного низькорівневого запалення, що додатково поглиблює ІР і судинні ураження.

Таким чином, хронічна гіперглікемія є системним патогенетичним фактором, що запускає комплекс взаємопов’язаних механізмів ушкодження клітин і тканин. Її вплив реалізується через оксидативний стрес, глікацію білків, активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і запальні процеси, що, в кінцевому підсумку, призводить до розвитку тяжких мікро- та макросудинних ускладнень. Розуміння цих механізмів є ключовим для формування сучасних підходів до профілактики та контролю ЦД2 і його ускладнень.

РОЗДІЛ 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Дунаєва І. П.

2.1. Історичні аспекти розвитку

Розробка пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП) є складним багатоступеневим процесом, що відображає еволюцію наукових уявлень про патогенез ЦД2, трансформацію фармакологічних підходів та інтеграцію фундаментальних досліджень у клінічну практику. Історія ПЦЗП є прикладом класичної трансляційної медицини - від емпіричних спостережень до створення таргетних молекул із визначеними механізмами дії.

Перші наукові передумови створення ПЦЗП пов’язані з вивченням гіпоглікемічних властивостей природних речовин. Дослідження *Galega officinalis* дозволили ідентифікувати гуанідинові сполуки, що знижують глікемію. Саме ці спостереження стали основою для синтеза бігуанідів - першого класу пероральних препаратів, що впливають на метаболізм глюкози.

У 1920-1930-х роках синтезовані фенформін і буформін, які демонстрували здатність пригнічувати глюконеогенез. Однак їх клінічне застосування було обмежене через розвиток лактоацидозу, що підкреслило важливість балансу між ефективністю та безпекою, принципу, який став ключовим у подальшому розвитку фармакотерапії.

Відкриття гіпоглікемічного ефекту сульфонілсечовини у 1940-х роках стало поворотним моментом. Подальші дослідження дозволили встановити, що мішенню цих препаратів є АТФ-залежні калієві канали β-клітин (K_ATP), які складаються з Kir6.2 та регуляторної субодиниці SUR1 (sulfonylurea receptor). Це стало одним із перших прикладів ідентифікації молекулярної мішені лікарського засобу. Встановлення ролі K_ATP-каналів не лише пояснило механізм дії препаратів, але й значно поглибило розуміння фізіології секреції інсуліну.

Еволюція сульфонілсечовини від препаратів першого покоління до більш селективних агентів другого покоління супроводжувалася підвищенням афінності до SUR1, зниженням дози та покращенням фармакокінетичних характеристик.

Відродження інтересу до метформіну в другій половині XX століття пов'язане з усвідомленням ролі печінкової продукції глюкози у патогенезі ЦД2. Встановлення механізмів дії метформіну, зокрема активації AMPK, пригнічення мітохондріального комплексу I та зниження глюконеогенезу стало основою нової метаболічної парадигми лікування.

Метформін став першим препаратом, що не стимулює секрецію інсуліну, а впливає на ключові метаболічні процеси, включаючи енергетичний баланс клітини, окислення жирних кислот та чутливість до інсуліну. Це ознаменувало перехід від «β-клітинно-центричної» моделі до системного підходу. Подальший розвиток науки сприяв відкриттю нових фармакологічних мішеней PPAR-γ і тіазолідиндіонів.

Ідентифікація ядерних рецепторів PPAR-γ як ключових регуляторів адипогенезу та інсулінової чутливості стала основою для створення тіазолідиндіонів. Ці препарати вперше дозволили цілеспрямовано впливати на жирову тканину як ендокринний орган.

Інгібітори α-глюкозидази продемонстрували можливість контролю постпрандіальної глікемії через вплив на ферментативні процеси в кишківнику, що розширило спектр терапевтичних підходів.

Меглітиніди стали прикладом модифікації існуючої мішені (K_ATP), але з іншим фармакокінетичним профілем, що дозволило відтворити фізіологічну першу фазу секреції інсуліну.

На початок XXI століття відкриття інкретинового ефекту на молекулярному рівні стало важливим етапом у розвитку ПЦЗП. Встановлено, що фермент ДПП-4 відповідає за швидку деградацію ГПП-1 і ГІП.

Інгібітори ДПП-4 стали першими пероральними препаратами, які відновлюють фізіологічну регуляцію секреції інсуліну, діють глюкозозалежно та інтегрують сигнали «кишківник-підшлункова залоза». Це стало переходом до гормонально-орієнтованої фармакотерапії.

Ідентифікація НЗКТГ-2 у проксимальних канальцях нирок як ключового механізму реабсорбції глюкози стала новим етапом у фармакології. Інгібітори НЗКТГ-2 продемонстрували принципово новий підхід, який полягає у зниженні глікемії незалежно від інсуліну. Цей клас препаратів підтвердив, що гіперглікемія підтримується не лише печінкою і м'язами, але й нирками, а фармакологічні мішені можуть знаходитися поза класичними ендокринними органами.

Важливим етапом стало формування концепції «ominous octet» (R.eFronzo), яка описує вісім ключових патогенетичних дефектів при ЦД2. Це включає: β-клітинну дисфункцію, ІР м'язів і печінки, підвищену продукцію глюкагону, порушення інкретинової відповіді, підвищену реабсорбцію глюкози нирками, дисфункцію жирової тканини, порушення нейронної регуляції. Ця концепція стала теоретичною основою для комбінованої фармакотерапії.

Важливу роль у розвитку ПЦЗП відіграли великі клінічні дослідження та зміни регуляторних вимог: впровадження доказової медицини, оцінка не лише глікемічного контролю, але й довгострокових наслідків та підвищення вимог до безпеки. Це призвело до зміщення акценту зі «зниження глюкози» на модифікацію ризиків і прогнозу захворювання.

Сучасний етап розвитку ПЦЗП характеризується переходом до поліорганного підходу, врахуванням кардіометаболічних ефектів, інтеграцією фармакології з патофізіологією. ЦД2 розглядається як системне захворювання, що вимагає комплексного впливу на печінку, м'язи, жирову тканину, кишківник, нирки, центральну нервову систему (рис. 2.1).

	До 1920-х років народна медицина	**1920–1940-і роки** сульфанілсечовини	**1950-ті роки** похідні сульфанілсечовини	**1960–1970-ті роки** бігуаніди та секретагоги	**1990-ті роки** інкретинові фармакологічні мішені	**2000-ті роки** інкретинові агоністи	**2010-ті роки до сьогодення** комбіновані препарати та інгібітори реабсорбції
Приклади препаратів (механізм дії)	Рослинні засоби (знижують симптоми, покращують дієту)	Екстракти підшлункової залози (інсулін – 1921) Сульфаніламіди	Толбутамід (1956) Хлорпропамід (1955)	Метформін (1957) Фенформін Сульфанілсечовини 2-го покоління (глібенкламід, 1960-ті)	Інгібітори α-глюкозидази Метформін Тіазолідиндіони (активація PPAR-γ)	Інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, 2006) Інгібітори іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин, 2012)	Комбіновані препарати (різні механізми) Інгібітори іНЗКТГ-2 нового покоління (емпагліфлозин та ін.)
Ключові події	–	Відкриття інсуліну та його похідних	Впровадження перших ефективних пероральних цукрознижувальних препаратів	• 1957 – синтез метформіну у Франції • 1960–70-ті – оптимізація сульфанілсечовин і поява препаратів іншого класу	• 1990 – акарбоза для клінічного застосування • 1997 – розіглітазон • 1999 – піоглітазон	• 2006 – ситагліптин (ДПП-4і) • 2012 – дапагліфлозин (іНЗКТГ-2і) • 2015 – інші і-ДПП-4 та і-іНЗКТГ-2	• 2010+ – фіксовані комбінації • 2015+ – нові класи та персоналізована терапія
Основні мішені	–	Покращення метаболізму глюкози	Стимуляція секреції інсуліну через закриття $K_{АТР}$-каналів	• Печінка – ↓ продукція глюкози • М'язи – ↑ чутливість до інсуліну	Зменшення всмоктування вуглеводів	Посилення інкретинів (ГПП-1, ГІП) – ↑ інсулін, ↓ глюкагон	↓ реабсорбція глюкози в нирках – виведення глюкози із сечею
Етапи розвитку	1. Емпіричний етап (спостереження, досвід)	2. Пошук природних речовин та їх похідних	3. Створення синтетичних пероральних препаратів	4. Поглиблення у механізми й поява нових класів	5. Вплив на кишкові, жирові та інкретинові механізми	6. Персоналізація терапії (інкретинова система)	7. Наукова глибина та персоналізована медицина
Зміна парадигми	Від симптоматичного контролю		до патогенетично обгрунтованої терапії			до зниження кардіометаболічного ризику та органопротекції	

Рисунок 2.1. Хронологія розвитку пероральних цукрознижувальних препаратів

Історія розвитку ПЦЗП відображає глибоку трансформацію медичних знань - від емпіричних спостережень до молекулярно орієнтованої терапії. Вона демонструє перехід від вузько спрямованого контролю глікемії до системного впливу на патогенез захворювання.

Сучасні ПЦЗП є результатом інтеграції біохімії, молекулярної біології, фізіології та клінічної медицини. Подальший розвиток цієї галузі пов'язаний із персоналізованими підходами, новими молекулярними мішенями та вдосконаленням стратегій довготривалого контролю метаболічних порушень.

2.2. Сучасна класифікація

Сучасна класифікація ПЦЗП сформувалася на основі глибокого розуміння патофізіології ЦД2 та відображає еволюцію фармакологічних підходів - від емпіричного контролю глікемії до патогенетично орієнтованої терапії. На відміну від традиційних підходів, що були зосереджені переважно на зниженні рівня глюкози в крові як кінцевій меті лікування, сучасна класифікація інтегрує уявлення про молекулярні механізми дії, органоспецифічність, вплив на ключові патогенетичні ланки, а також довгострокові клінічні наслідки, включаючи серцево-судинний і нирковий прогноз.

У сучасній концепції ЦД2 розглядається як складне поліорганне захворювання, що формується внаслідок взаємодії численних патогенетичних факторів. До них належать прогресуюча дисфункція β-клітин підшлункової залози, ІР печінки та периферійних тканин, порушення інкретинової відповіді, гіперглюкагонемія, підвищена реабсорбція глюкози в нирках, а також дисфункція жирової тканини та нейроендокринної регуляції. У цьому контексті класифікація ПЦЗП відображає здатність різних класів препаратів впливати на окремі компоненти цієї складної системи, що представляє собою патогенез ЦД2.

За механізмом дії пероральні цукрознижувальні препарати поділяються на декілька основних груп, кожна з яких характеризується специфічною фармакологічною мішенню. Препарати, що стимулюють секрецію інсуліну

(секретагоги), включають похідні сульфонілсечовини та меглітиніди. Їх дія реалізується через блокаду АТФ-залежних калієвих каналів β-клітин, що призводить до деполяризації мембрани, активації кальцієвих каналів і вивільнення інсуліну. Водночас така стимуляція є відносно незалежною від рівня глікемії, що визначає ризик гіпоглікемії та обмежує їх застосування у певних категорій пацієнтів.

Препарати, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, представлені бігуанідами та тіазолідиндіонами, формують основу метаболічно орієнтованої терапії. Метформін, як базовий препарат, знижує печінкову продукцію глюкози, активуючи AMPK і впливаючи на клітинний енергетичний статус. Його ефекти виходять за межі глікемічного контролю і включають вплив на ліпідний обмін, оксидативний стрес та запалення. Тіазолідиндіони, діючи через активацію PPAR-γ, змінюють транскрипцію генів, що регулюють метаболізм, і покращують інсулінову чутливість у ключових тканинах-мішенях.

Інгібітори α-глюкозидази представляють клас препаратів, дія яких реалізується на рівні кишківника. Вони знижують швидкість ферментативного розщеплення вуглеводів, тим самим обмежуючи постпрандіальне підвищення глікемії. Цей механізм є дуже важливим на ранніх стадіях порушень вуглеводного обміну.

Впровадження препаратів, що впливають на інкретинову систему, стало важливим етапом розвитку фармакотерапії. Інгібітори ДПП-4 підвищують рівень ендогенних інкретинів, відновлюючи глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну та пригнічення глюкагону. Це дозволяє забезпечити більш фізіологічний контроль глікемії та знизити ризик гіпоглікемії.

Інгібітори НЗКТГ-2 репрезентують принципово новий підхід, спрямований на нирковий компонент гомеостазу глюкози. Зменшуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних канальцях, вони сприяють її екскреції та знижують глікемію незалежно від інсулінових механізмів. Це відображає

розширення уявлень про патогенез ЦД2 і залучення нирок як важливої терапевтичної мішені.

З позицій патогенезу класифікація ПЦЗП корелює з концепцією багатофакторного розвитку ЦД2 і дозволяє співвіднести фармакологічні ефекти з конкретними патофізіологічними порушеннями. Такий підхід є основою для комбінованої терапії, яка передбачає одночасний вплив на декілька патогенетичних ланок.

Сучасна класифікація також враховує клінічні характеристики препаратів, що має принципове значення для вибору терапії. До них належать ризик гіпоглікемії, вплив на масу тіла, переносимість, а також наявність плейотропних ефектів. Зокрема, деякі препарати демонструють здатність впливати на серцево-судинну систему, функцію нирок, рівень запалення та оксидативного стресу, що виходить за межі їх глікемічної дії.

Особливого значення набуває фенотипічний підхід до класифікації та призначення ПЦЗП. Врахування індивідуальних особливостей пацієнта, таких як ступінь ІР, функціональний резерв β-клітин, наявність ожиріння, серцево-судинних або ниркових захворювань, дозволяє оптимізувати терапію та підвищити її ефективність. У цьому контексті класифікація препаратів постає не лише як теоретична система, але й як практичний інструмент персоналізованої медицини (табл. 2.1).

Крім того, сучасна фармакотерапія ЦД2 характеризується широким використанням комбінованих підходів, що базуються на принципі доповнюваності механізмів дії. Поєднання препаратів із різними фармакологічними мішенями дозволяє досягти більш ефективного контролю глікемії та впливати на прогресування захворювання (рис. 2.2).

Таблиця 2.1.

Сучасна класифікація пероральних цукрознижувальних препаратів.

Клас препаратів	**Представники**	**Механізм дії**	**Основна мішень (орган/система)**	**Патогенетичний ефект**	**Клінічні особливості та переваги**	**Ключові обмеження / побічні ефекти**
1. Секретагоги (стимулятори секреції інсуліну)	Сульфонілсе-човини: гліклазид, глімепірид, глібенкламід, гліквідон Меглітиніди: репаглінід, натеглінід	Блокада KATP-каналів β-клітин → деполяризація → Ca^{2+} → вивільнення інсуліну	β-клітини підшлункової залози	↑ секреції інсуліну; ↓ глікемії натще та після їжі	Висока ефективність; швидкий ефект; доступність	Гіпоглікемія; ↑ маси тіла; поступове зниження ефекту
2. Інсуліно-сенситайзери (↑ чутливість до інсуліну)	Бігуаніди: метформін	↓ глюконеогенезу в печінці; ↑ чутливості до інсуліну; активація AMPK	Печінка, м’язи, жирова тканина, кишківник	↓ продукції глюкози печінкою; ↑ утилізації глюкози	Препарат першої лінії; низький ризик гіпоглікемії; нейтральний/↓ вплив на масу	ШКТ-розлади; дефіцит B12; обмеження при тяжкій нирковій недостатності
	Тіазолідинді-они: піоглітазон, розиглітазон	Агоністи PPAR-γ → зміна експресії генів → ↑ чутливості до інсуліну	Жирова тканина, м’язи, печінка	↓ інсулінорезис-тентності	Тривалий ефект; виражене ↑ чутливості до інсуліну	↑ маси тіла; набряки; ризик СН; переломи
3. Препарати, що впливають на всмоктування глюкози	Інгібітори α-глюкозидази: акарбоза, міглітол	Інгібування кишкових α-глюкозидаз → повільніше всмоктування вуглеводів	Тонка кишка	↓ постпранді альної гіперглікемії	Без гіпоглікемії; нейтральний вплив на масу	Метеоризм, здуття, діарея; помірна ефективність
	іНЗКТГ-2: дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин	Блокада НЗКТГ-2 у нирках → ↓ реабсорбції глюкози → глюкозурія	Нирки (проксимальні канальці)	Інсулінонеза-лежне ↓ глікемії; осмотичний діурез	↓ маси тіла й АТ; кардіо- та нефропротек-ція	Генітальні інфекції; дегідратація; рідко кетоацидоз

	Інгібітор всмоктування глюкози: циклінтол (міглітол)	Гальмування кишкового транспорту/розще- плення вуглеводів	Тонка кишка	↓ постпранді-альної глікемії	Низький ризик гіпоглікемії	ШКТ-реакції; обмежене застосування
4. Інкрети-нові препарати (інгібітори ДПП-4)	Ситагліптин, відагліптин, саксагліптин, алогліптин, лінагліптин	Інгібування ДПП-4 → ↑ ГПП-1 і ГІП → ↑ інсуліну, ↓ глюкагону	Інкретинова система (кишківник, підшлункова залоза)	Відновлення інкретинової відповіді; ↓ глікемії	Низький ризик гіпоглікемії; нейтральні щодо маси; добра переносимість	Помірна ефективність; вартість; рідкісні побічні реакції
5. Пероральні агоністи рецепторів ГПП-1	Семаглутид (пероральна форма)	Агоніст ГПП-1 → ↑ інсуліну, ↓ глюкагону; ↓ апетиту; уповільнення спорожнення шлунка	Рецептори ГПП-1 (підшлункова, ШКТ, ЦНС)	↓ глікемії; ↓ маси тіла; кардіомета-болічні ефекти	Висока ефективність щодо HbA1c і маси; кардіоваску-лярні переваги	Нудота, блювання, діарея; особливості прийому; висока вартість
6. Секвест-ранти жовчних кислот	Колесевелам	Зв'язування жовчних кислот → зміни обміну холестерину та глюкози	Кишківник, печінка	Помірне ↓ глікемії; покращення ліпідного профілю	Без впливу на масу; можливе ↓ ЛПНЩ	Запор, здуття; лікарські взаємодії; помірна ефективність
7. Інші препарати	Агоністи рецепторів меланокор-тину-4 (МК4Р): у комбінації	Активація МК4-рецепторів ЦНС → ↓ апетиту → ↓ маси	Центральна нервова система	↓ маси тіла; покращення глікемічного контролю	Корисні при ожирінні та ЦД2	Нудота; ↑ АТ; обмежена доказова база
	Інгібітори альдозоредук-тази: елпарестат	↓ утворення сорбітолу → захист нервів і судин	Периферійні нерви, судини	Профілактика/корекція діабетичної нейропатії	Потенційна користь при ускладненнях ЦД	Обмежена ефективність; рідкісні побічні реакції
	Інгібітори 11β-ГСД1 (у розробці): торцестат та ін.	↓ локального кортизолу в тканинах → ↑ чутливості до інсуліну	Жирова тканина, печінка	↓ ІР; покращення метаболічного профілю	Перспективний напрям для метаболічних порушень	Стадія клінічних досліджень

Примітка. АТФ – аденозинтрифосфат; AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа; PPAR-γ – рецептор, активований проліфератором пероксисом γ; ЦНС – центральна нервова система..

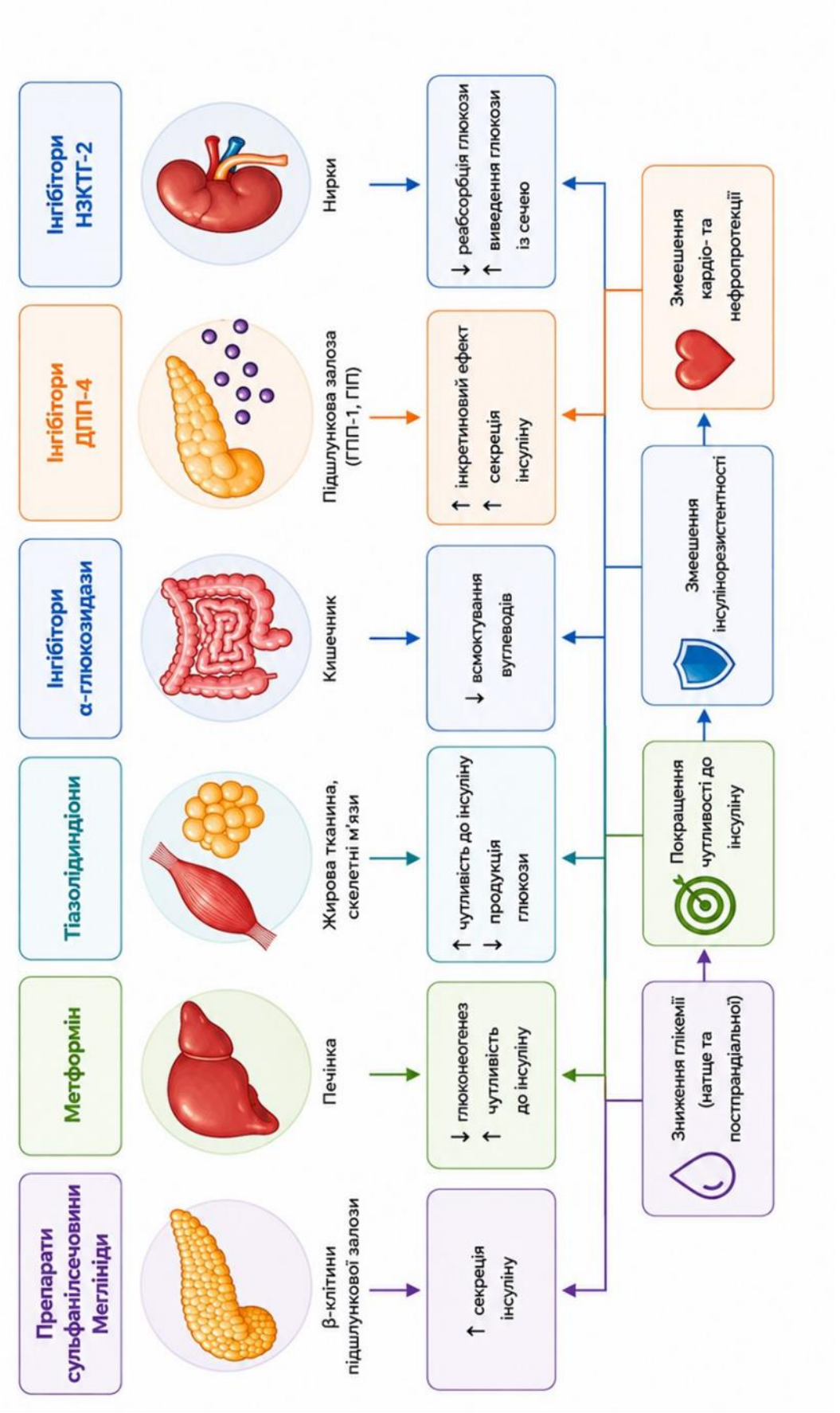


Рисунок 2.2. Органоспецифічні механізми дії ПЦЗП та їх вплив на ключові ланки ЦД2

Класифікація пероральних цукрознижувальних препаратів є багатовимірною системою, що інтегрує молекулярні, органні та клінічні аспекти ЦД2. Вона відображає перехід від одновекторного впливу на глікемію до комплексної корекції метаболічних порушень і слугує основою для раціональної, індивідуалізованої та патогенетично обґрунтованої терапії.

2.3. Принципи вибору терапії

Вибір фармакотерапії при ЦД2 є складним багаторівневим процесом, що базується на інтеграції сучасних уявлень про патогенез захворювання, індивідуальних характеристиках пацієнта та результатах рандомізованих клінічних досліджень. Сучасна парадигма лікування ЦД2 виходить за межі виключно глікемічного контролю і орієнтується на досягнення комплексного метаболічного балансу, зниження серцево-судинного та ниркового ризику, а також уповільнення прогресування β-клітинної дисфункції.

Ключовим принципом є патогенетично орієнтований підхід до вибору терапії. ЦД2 характеризується мультифакторним походженням, що включає ІР у печінці та периферійних тканинах, прогресуючу втрату функції β-клітин, порушення інкретинової відповіді, дисрегуляцію секреції глюкагону, підвищену реабсорбцію глюкози в нирках, а також дисфункцію жирової тканини та нейроендокринних механізмів. У цьому контексті фармакотерапія повинна бути спрямована на корекцію кількох патогенетичних ланок одночасно, що обґрунтовує використання препаратів із комплементарними механізмами дії.

Суттєвим компонентом сучасної стратегії є фенотип-орієнтований підхід. Гетерогенність ЦД2 зумовлює існування різних клініко-метаболічних фенотипів, що відрізняються ступенем ІР, функціональним резервом β-клітин, вираженістю ожиріння та супутніми ускладненнями. У пацієнтів із домінуючою ІР доцільним є використання інсуліносенситайзерів, тоді як при вираженій секреторній недостатності β-клітин-препаратів, що стимулюють або модулюють секрецію інсуліну. Такий підхід відповідає концепції персоналізованої медицини та дозволяє оптимізувати терапевтичні результати.

Необхідно також враховувати стадію захворювання. На ранніх етапах ЦД2, коли ще збережений функціональний резерв β-клітин, більш ефективним є застосування препаратів, що покращують інсулінову чутливість та зменшують глюкозотоксичність. У міру прогресування захворювання зростає роль засобів, спрямованих на підтримку або стимуляцію секреції інсуліну, а також комбінованої терапії.

Одним із фундаментальних принципів є мінімізація ризику гіпоглікемії. Гіпоглікемічні стани асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, когнітивних порушень та загальної смертності, особливо в пацієнтів старшого віку. Тому сучасні рекомендації віддають перевагу препаратам із глюкозозалежним механізмом дії або інсуліннезалежними ефектами, що забезпечують більш безпечний профіль терапії.

Важливим аспектом є вплив терапії на масу тіла та енергетичний баланс. Ожиріння як ключовий фактор ІР значною мірою визначає перебіг ЦД2. Відповідно препарати, що сприяють зниженню маси тіла або мають нейтральний ефект, розглядаються як більш сприятливі у більшості пацієнтів. Натомість засоби, що призводять до збільшення маси тіла, можуть погіршувати метаболічний профіль і обмежувати ефективність лікування.

Сучасний вибір терапії в більшості визначається результатами великих клінічних досліджень, які продемонстрували, що деякі класи препаратів мають додаткові кардіо- та нефропротекторні ефекти. Це призвело до зміщення фокусу лікування з контролю глікемії на зниження ризику ускладнень і покращення довгострокового прогнозу. У зв’язку з цим при виборі терапії необхідно враховувати наявність атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок.

Принцип поетапної інтенсифікації терапії передбачає регулярну оцінку ефективності лікування та своєчасне додавання нових препаратів у разі недостатнього контролю глікемії. Важливо уникати так званої «клінічної інерції», яка призводить до тривалого збереження гіперглікемії та прогресування ускладнень.

Раціональна комбінована терапія є невід'ємною складовою сучасного лікування ЦД2. Поєднання препаратів із різними механізмами дії дозволяє досягти синергічного ефекту, впливати на кілька патогенетичних ланок одночасно та зменшувати ризик побічних ефектів за рахунок використання нижчих доз. При цьому важливим є уникнення фармакологічної надмірності та потенційно небезпечних комбінацій.

Особливу роль відіграє концепція метаболічної пам'яті, згідно з якою ранній і ефективний контроль глікемії має довготривалий позитивний вплив на прогноз захворювання. Це підкреслює необхідність раннього початку адекватної терапії та її своєчасної оптимізації.

Не менш важливим фактором є прихильність пацієнта до лікування, яка залежить від складності терапевтичного режиму, переносимості препаратів, частоти побічних ефектів та доступності лікування. Оптимізація цих аспектів є важливою умовою досягнення стабільного глікемічного контролю. Алгоритм вибору терапії при ЦД2 представлене в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Алгоритм вибору терапії при ЦД2.

1. ОЦІНКА ПАЦІЄНТА ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ ДІАГНОЗУ ЦД 2 ТИПУ.				
Глікемічні показники • HbA1c • Глікемія натще • Постпрандіальна глікемія	Антропометрія та спосіб життя • ІМТ, окружність талії • Фізична активність • Харчові звички	Супутні захворювання • Атеросклеротичні ССЗ • СН • Хронічна хвороба нирок • МАСХП та ін.	Ризики та особливості • Ризик гіпоглікемії • Вік, тривалість ЦД2 • Коморбідність, поліпрагмазія • Соціальні фактори	**Цілі лікування** **• HbA1c зазвичай <7%*** **• Глікемія натще 4,4-7,2 ммоль/л** **• Після їжі <10 ммоль/л** **• ↓ маси тіла за показаннями** **• ↓ СС та ниркового ризику**
2. БАЗИСНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ БІЛЬШОСТІ ПАЦІЄНТІВ				
МЕТФОРМІН **• Препарат першої лінії за відсутності протипоказань** **• Початок: 500 мг 1–2 рази/добу з поступовою титрацією** **• Оцінка ефективності приблизно через 3 місяці**			**Протипоказання / обережність** **• ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² - протипоказано** **• ШКФ 30-45 - обережність і корекція дози** **• Гострі стани, гіпоксія, алкогольна інтоксикація, тяжкі хвороби печінки**	

3. ВИБІР ДРУГОГО ПРЕПАРАТУ З УРАХУВАННЯМ ПРІОРИТЕТУ КЛІНІЧНИХ ПЕРЕВАГ				
Пріоритет 1 **Атеросклеротичні ССЗ** **або високий ризик** Перевага: • іНЗКТГ-2 або • арГПП-1 Приклади: емпагліфлозин, дапагліфлозин; семаглутид, ліраглутид	**Пріоритет 2** **СН** Перевага: • іНЗКТГ-2 Приклади: дапагліфлозин, емпагліфлозин	**Пріоритет 3** **ХХН** Перевага: • іНЗКТГ-2 (якщо ШКФ дозволяє) • арГПП-1 - за потреби додатково	**Пріоритет 4** **Надмірна маса тіла / ожиріння** Перевага: • арГПП-1 або • іНЗКТГ-2 Висока ефективність щодо зниження маси тіла	**Пріоритет 5** **Ризик гіпоглікемії** Мінімальний ризик: • інгібітори ДПП-4 • іНЗКТГ-2 • арГПП-1 • тіазолідиндіони
***Переоцінка приблизно через 3 місяці: HbA1c досягнуто - продовжити; не досягнуто - інтенсифікувати терапію**				
4. ПОДАЛЬША ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ТЕРАПІЇ				
Потрібне додаткове зниження HbA1c <1% **Додати препарат з іншого класу з урахуванням клінічних пріоритетів і переносимості**		**Потрібне додаткове зниження HbA1c ≥1% або HbA1c >9%** **Розглянути ранню комбіновану терапію**		
ІНГІБІТОРИ ДПП-4 Нейтральні щодо маси тіла; низький ризик гіпоглікемії	**ТІАЗОЛІДИНДІОНИ** Покращують чутливість до інсуліну; можливі набряки/↑ маси	**ІНГІБІТОРИ α-ГЛЮКОЗИДАЗИ** Контроль постпрандіальної глікемії	**СЕКРЕТАГОГИ** Сульфонілсечовини, меглітиніди; доступні, але ↑ ризик гіпоглікемії	
Коли розглянути сульфонілсечовини або меглітиніди **• Немає встановлених ССЗ/СН/ХХН або недоступні препарати з органопротекцією** **• Потрібне швидке зниження глікемії** **• Важлива доступність лікування**		**Обережність** **• Ризик гіпоглікемії** **• Збільшення маси тіла** **• Менш виражені органопротекторні ефекти**		
5. ПЕРЕХІД ДО ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ				
Показання для початку інсуліну **• HbA1c ≥10% або виражена гіперглікемія із симптомами** **• Катаболічні прояви** **• Відсутність контролю на комбінованій терапії** **• Протипоказання / непереносимість пероральних препаратів**		**Стратегія** **• Базальний інсулін як старт** **• Титрація до цільової глікемії натще** **• За потреби – інтенсифікація** **• Продовження метформіну, якщо немає протипоказань**		
6. НЕФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ (НА ВСІХ ЕТАПАХ)				
Медичне харчування Індивідуалізація енергоцінності; контроль вуглеводів; більше клітковини	**Фізична активність** ≥150 хв/тиждень аеробних навантажень + силові вправи	**Контроль маси тіла** Зниження на 5-10% за надмірної маси покращує метаболічні показники	**Контроль АТ та ліпідів** Цільовий АТ та статини - відповідно до серцево-судинного ризику	**Освіта та прихильність** Самоконтроль, навчання пацієнта, регулярна оцінка прихильності

Таким чином, принципи вибору терапії при ЦД2 базуються на комплексному підході, що поєднує патогенетичну обґрунтованість,

індивідуалізацію лікування, доказову ефективність та безпеку. Сучасна стратегія передбачає раннє втручання, раціональну комбіновану терапію та орієнтацію на довгострокові клінічні результати, що дозволяє ефективно контролювати перебіг захворювання та знижувати ризик його ускладнень.

2.4. Монотерапія та комбінована терапія

Фармакотерапія ЦД2 ґрунтується на принципах патогенетичної обґрунтованості, поетапної інтенсифікації та індивідуалізації лікування. В цьому контексті монотерапія та комбінована терапія ПЦЗП розглядаються як взаємопов'язані стратегії, що відображають як стадійність захворювання, так і його біологічну гетерогенність. Сучасна концепція лікування ЦД2 передбачає не лише досягнення цільових показників глікемії, але й модифікацію кардіометаболічного ризику, вплив на прогресування β-клітинної дисфункції та попередження мікро- і макросудинних ускладнень.

Монотерапія є початковим етапом фармакологічного втручання у пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД2, особливо за умови помірної гіперглікемії та збереженого функціонального резерву β-клітин. Її основною метою є досягнення цільових рівнів глікемії при мінімальному ризику гіпоглікемії та побічних ефектів.

Метформін традиційно розглядається як базовий препарат першої лінії, що обумовлене його впливом на ключову патогенетичну ланку, а саме надмірну продукцію глюкози печінкою. Його механізм дії включає активацію AMPK, інгібування мітохондріального комплексу I, зниження експресії генів глюконеогенезу та покращення периферійної утилізації глюкози. Крім того, метформін робить плейотропні ефекти, включаючи зниження рівня запалення, покращення ліпідного профілю та потенційний вплив на мікробіоту кишківника.

Однак ефективність монотерапії обмежена прогресуючим характером ЦД2. Втрата маси та функції β-клітин, що частково зумовлена глюкозо- та ліпотоксичністю, призводить до зниження ефективності одного препарату з

часом. Це явище, відоме як «вторинна неефективність терапії», обумовлює необхідність ранньої оцінки ефективності лікування та своєчасного переходу до комбінованої терапії.

Комбінована терапія базується на сучасній концепції мультифакторного патогенезу ЦД2, яка включає щонайменше вісім ключових дефектів («ominous octet»): ІР у м'язах і печінці, β-клітинну дисфункцію, підвищену секрецію глюкагону, порушення інкретинової відповіді, посилену реабсорбцію глюкози нирками, дисфункцію жирової тканини та порушення центральної регуляції апетиту.

Жоден із наявних препаратів не здатний повністю коригувати всі ці порушення. Тому комбінована терапія, яка передбачає використання препаратів із різними механізмами дії, дозволяє забезпечити більш повний контроль метаболічних процесів. Такий підхід сприяє зниженню глюкозотоксичності, покращенню функції β-клітин і зменшенню ІР.

Раціональне комбінування ПЦЗП повинне базуватися на фармакодинамічній комплементарності, тобто поєднанні препаратів із різними, але взаємодоповнюючими механізмами дії. Наприклад, комбінація препаратів, що знижують продукцію глюкози в печінці, із засобами, що підвищують її утилізацію в периферійних тканинах або впливають на гормональну регуляцію, забезпечує більш ефективний контроль глікемії.

Другим важливим принципом є мінімізація перекриття механізмів дії, що дозволяє уникнути фармакологічної надмірності. Поєднання препаратів із подібними механізмами не забезпечує додаткового терапевтичного ефекту, але може підвищувати ризик побічних реакцій.

Третім принципом є безпека терапії, зокрема мінімізація ризику гіпоглікемії, збільшення маси тіла та небажаних метаболічних ефектів. Це дуже важливо для пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком або супутніми захворюваннями.

Сучасні рекомендації передбачають поетапну інтенсифікацію терапії з регулярною оцінкою ефективності лікування (зазвичай кожні 3-6 місяців). При недостатньому контролі глікемії на фоні монотерапії доцільне додавання другого препарату з іншим механізмом дії. Подальша декомпенсація вимагає переходу до потрійної терапії або комбінування з іншими класами засобів.

Водночас сучасні підходи допускають ранній початок комбінованої терапії для пацієнтів із високим рівнем HbA1c на момент встановлення діагнозу або при наявності значного кардіометаболічного ризику. Такий підхід дозволяє швидше досягти метаболічного контролю та зменшити вплив глюкозотоксичності.

Комбінована терапія дозволяє досягти синергійного ефекту за рахунок впливу на різні ланки патогенезу. Наприклад, поєднання препаратів, що знижують печінкову продукцію глюкози, із засобами, що впливають на інкретинову систему або ниркову екскрецію глюкози, забезпечує контроль як натще, так і щодо постпрандіальної глікемії. Крім того, окремі комбінації можуть спричиняти додаткові плейотропні ефекти, включаючи вплив на серцево-судинну систему, функцію нирок, запальні процеси та оксидативний стрес. Це підтверджує важливість вибору терапії з урахуванням не лише глікемічного, але й органопротекторного потенціалу.

Попри переваги комбінована терапія має певні обмеження. Збільшення кількості препаратів може знижувати прихильність пацієнта до лікування, підвищувати ризик лікарських взаємодій і небажаних ефектів, а також збільшувати економічне навантаження.

Особливої уваги потребує оцінка безпеки комбінацій, зокрема ризику гіпоглікемії при використанні секретагогів, затримки рідини при застосуванні тіазолідиндіонів, а також шлунково-кишкових і метаболічних побічних ефектів.

Сучасні дослідження свідчать про доцільність раннього застосування комбінованої терапії, що дозволяє більш ефективно контролювати глікемію та зменшувати негативний вплив глюкозотоксичності. Це пов’язане з концепцією

«метаболічної пам’яті», згідно з якою ранній контроль глікемії має довготривалий позитивний вплив на прогноз захворювання.

Монотерапія та комбінована терапія ПЦЗП є ключовими складовими сучасної стратегії лікування ЦД2. Монотерапія має обмежене застосування на ранніх стадіях захворювання, тоді як комбінована терапія дозволяє ефективно впливати на багатокомпонентний патогенез ЦД2. Раціональне поєднання препаратів, своєчасна інтенсифікація лікування та індивідуалізація терапії є основними умовами досягнення стабільного глікемічного контролю, зниження ризику ускладнень і покращення довгострокового прогнозу.

2.5. Персоналізована медицина

Персоналізована медицина є одним із ключових напрямів розвитку сучасної клінічної фармакології та ендокринології, що передбачає індивідуалізацію лікування на основі генетичних, метаболічних, клінічних і поведінкових характеристик пацієнта. В контексті ЦД2, який характеризується значною гетерогенністю патогенезу та клінічного перебігу, персоналізований підхід набуває особливого значення.

ЦД2 традиційно розглядався як єдине захворювання, однак сучасні дослідження свідчать про його виражену біологічну неоднорідність. Пацієнти можуть суттєво відрізнятися за ступенем ІР, функціональним резервом β-клітин, розподілом жирової тканини, рівнем запалення та швидкістю прогресування ускладнень. На цій основі запропонована концепція клініко-метаболічних фенотипів, які включають ІР фенотип (переважно асоційований з ожирінням), інсулінодефіцитний фенотип, змішаний варіант, фенотип із високим кардіоренальним ризиком. Ідентифікація таких фенотипів дозволяє більш точно підбирати фармакотерапію та прогнозувати перебіг захворювання.

Генетичні фактори відіграють важливу роль у формуванні індивідуальної відповіді на терапію. Варіанти генів, пов’язаних із функцією β-клітин,

інсуліновою сигналізацією, транспортерними системами та метаболізмом лікарських засобів, можуть впливати на ефективність і безпеку лікування. Наприклад, поліморфізми генів транспортерів органічних катіонів можуть модифікувати ефективність метформіну, а генетичні варіації в генах KCNJ11 і ABCC8 впливають на чутливість до препаратів сульфонілсечовини. Епігенетичні механізми, включаючи метилювання ДНК та модифікацію гістонів, також відіграють важливу роль у регуляції експресії генів, пов'язаних із метаболізмом, і можуть бути мішенями для майбутніх терапевтичних підходів.

Фармакогенетика є одним із ключових інструментів персоналізованої медицини, що дозволяє прогнозувати індивідуальну відповідь на лікарські засоби. В контексті ЦД2 це включає варіабельність ефективності препаратів, ризик побічних ефектів, особливості фармакокінетики.

Застосування фармакогеномних підходів дозволяє оптимізувати вибір препарату, його дозування та комбінації, мінімізуючи ризики та підвищуючи ефективність лікування.

Персоналізація терапії також базується на клінічних характеристиках пацієнта. До ключових факторів належать вік і тривалість захворювання, індекс маси тіла та розподіл жирової тканини, функція нирок і печінки, серцево-судинні захворювання, ризик гіпоглікемії. Наприклад, для пацієнтів із ожирінням доцільним є вибір препаратів, що сприяють зниженню маси тіла, тоді як для пацієнтів із високим ризиком гіпоглікемії - препаратів із глюкозозалежним механізмом дії.

В сучасних рекомендаціях підкреслюється необхідність врахування кардіоваскулярного та ниркового ризику при виборі терапії. Це призвело до формування концепції кардіоренального континууму, в межах якого ЦД2 розглядається як системне захворювання. Вибір терапії для таких пацієнтів спрямований не лише на контроль глікемії, але й на зниження серцево-судинного ризику, а саме - атеросклеротичних подій, серцевої недостатності та прогресування хронічної хвороби нирок.

Розвиток персоналізованої медицини тісно пов’язаний із пошуком біомаркерів, які дозволяють прогнозувати відповідь на терапію. До таких маркерів належать генетичні маркери, метаболічні профілі, запальні маркери, гормональні показники.

Застосування мультиомних підходів (геноміка, протеоміка, метаболоміка) відкриває нові можливості для стратифікації пацієнтів і розробки індивідуалізованих стратегій лікування.

Сучасні технології, включаючи цифрові платформи, пристрої, які пацієнти носять на собі, та системи безперервного моніторингу глюкози, значно розширюють можливості персоналізації терапії. Аналіз значних масивів даних із використанням штучного інтелекту дозволяє прогнозувати перебіг захворювання, оптимізувати терапію в режимі реального часу, підвищувати прихильність пацієнтів до лікування.

Незважаючи на значний потенціал, впровадження персоналізованої медицини стикається з низкою обмежень, включаючи високу вартість генетичних досліджень, обмежену доступність технологій та недостатню стандартизацію підходів.

Водночас подальший розвиток цієї галузі пов’язаний із інтеграцією мультидисциплінарних підходів, удосконаленням біоінформатичних методів і розширенням доказової бази.

Персоналізована медицина є сучасною парадигмою лікування ЦД2, що дозволяє враховувати індивідуальні особливості пацієнта, забезпечувати оптимальний вибір терапії. Інтеграція генетичних, метаболічних і клінічних даних відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування, зниження ризику ускладнень і покращення якості життя пацієнтів.

Таким чином, персоналізований підхід є ключовим напрямом розвитку сучасної фармакотерапії та основою майбутніх інновацій у лікуванні ЦД2.

РОЗДІЛ 3. БІГУАНІДИ

Кравчун Н. О.

Бігуаніди – один з найбільш розповсюджених цукрознижувальних класів лікарських засобів. Представником цієї групи препаратів є метформін. Основний механізм дії метформіну полягає в зниженні ІР периферійних тканин, а саме: жирової тканини, м'язів. Також метформін знижує продукцію глюкози печінкою. Він широко застосовується для лікування ЦД2, особливо для пацієнтів з надлишковою масою тіла, ожирінням та ІР.

Основними перевагами бігуанідів є низький рівень гіпоглікемічних станів, позитивний вплив на показники ліпідного спектру крові, відсутність збільшення маси тіла і навіть навпаки її зменшення на фоні зниження апетиту, зниження ризику розвитку ЦД 2 типу в осіб з порушенням толерантності до глюкози. Сучасне розуміння фармакології метформіну виходить далеко за межі його традиційного визначення як «інсулін-сенситайзера». Препарат впливає на енергетичний метаболізм гепатоцитів, мітохондріальні процеси, кишково-печінкову вісь, утилізацію глюкози та низку внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Сукупність цих механізмів забезпечує антигіперглікемічні ефекти та низку потенційних плейотропних ефектів метформіну.

3.1. Історичні аспекти

У клінічній практиці метформін використовується з 1957 року. Водночас це був єдиний таблетований препарат для лікування ЦД2. Історія бігуанідів є показовим прикладом переходу від емпіричного використання лікарських рослин до створення синтетичних лікарських засобів із чітко визначеними фармакологічними властивостями. Виникнення цього класу цукрознижувальних препаратів пов'язане з Galega officinalis L. - козлятником лікарським, також відомим як галега лікарська або французький бузок. Рослина протягом століть

використовувалася в європейській народній медицині, зокрема при станах, які супроводжувалися поліурією та іншими проявами, характерними для цукрового діабету.

Встановлено, що Galega officinalis містить біологічно активні гуанідинові сполуки, серед яких особливу увагу привернув галегін (ізоаміленгуанідин). Експериментальні дослідження продемонстрували його здатність знижувати концентрацію глюкози в крові. Водночас токсичність гуанідину та його похідних суттєво обмежувала можливість їх безпосереднього терапевтичного застосування.

Пошук сполук із кращим співвідношенням ефективності та безпеки сприяв розвитку нового напряму - синтезу похідних гуанідину. Одним із перспективних підходів постало поєднання двох молекул гуанідину з утворенням бігуанідної структури. Саме вона стала хімічною основою майбутнього класу бігуанідів.

Метформін (1,1-диметилбігуанід), був уперше синтезований у 1922 році в межах досліджень похідних бігуаніду. Проте на той час відкриття інсуліну Фредеріком Бантингом, Чарльзом Бестом та їхніми колегами радикально змінило лікування цукрового діабету і значною мірою відсунуло дослідження пероральних гуанідинових сполук на другий план. Крім того, ранні представники цієї хімічної групи мали недостатньо сприятливий профіль безпеки.

Новий етап історії бігуанідів розпочався в середині XX століття. У 1950-х роках французький лікар і фармаколог Жан Стерн систематично дослідив антигіперглікемічні властивості метформіну та оцінив можливість його клінічного застосування для хворих на цукровий діабет. У 1957 році опубліковані результати його клінічного використання. Ж. Стерн запропонував для метформіну назву «Glucophage», що буквально означає «пожирач глюкози». Ця назва надалі стала широко відомою торговельною маркою препарату.

Бігуаніди цього часу значно відрізнялися від сучасного метформіну, оскільки здійснювали токсичний вплив на печінку за рахунок неякісних домішок, що входили до їх складу. В клінічну практику увійшли три основні

препарати: метформін, фенформін і буформін. Усі вони були антигіперглікемічне активні та не потребували прямої стимуляції секреції інсуліну для реалізації основного цукрознижувального ефекту.

В процесі широкого клінічного застосування стали очевидними суттєві відмінності в профілі безпеки окремих представників класу. Найбільше занепокоєння викликала здатність бігуанідів підвищувати ризик лактатацидозу. Особливо високий ризик був характерний для фенформіну. У 1970-х роках було чимало повідомлень про тяжкі, в тому числі летальні випадки фенформін-асоційованого лактатацидозу, що призвело до його вилучення з фармацевтичного ринку в багатьох країнах. Буформін також був суттєво обмежений у застосуванні.

Метформін мав принципово сприятливіший профіль безпеки. Ризик лактатацидозу при його правильному застосуванні виявився значно нижчим у порівнянні з фенформіном. Саме ця відмінність стала однією з головних причин того, що з усієї групи бігуанідів метформін фактично залишився єдиним препаратом, який отримав глобальне клінічне визнання.

Поширення призначення в клінічній практиці метформіну відбувалося неоднозначно. У низці європейських країн він застосовувався вже з кінця 1950-х - початку 1960-х років. Водночас у США через застереження щодо безпеки бігуанідів, сформоване негативним досвідом використання фенформіну, впровадження метформіну відбулося значно пізніше. Лише після накопичення достатньої доказової бази щодо співвідношення користі та ризику метформін був схвалений FDA у 1994 році, а його широке клінічне застосування в США розпочалося в середині 1990-х років.

Особливе місце в історії препарату посідає United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) - масштабне проспективне дослідження пацієнтів з вперше діагностованим ЦД2. Опубліковані наприкінці 1990-х років результати UKPDS суттєво вплинули на уявлення про довгострокову фармакотерапію ЦД2. Пацієнтам із надлишковою масою тіла інтенсивна терапія метформіном

забезпечувала ефективний глікемічний контроль і продемонструвала сприятливі клінічні результати порівняно з традиційною на той час терапевтичною стратегією.

У 1998 році представлені результати тривалого дослідження UKPDS, яке в групі пацієнтів з ожирінням, що отримували метформін, продемонстрували зниження ризику інфаркту міокарда на 39%, а усіх серцево-судинних випадків - на 30%, будь-яких ускладнень ЦД - на 32%, смерті, пов'язаної з ускладненнями ЦД - на 42%, смерті з будь-якої причини - на 36%.

Результати UKPDS стали важливою передумовою для закріплення метформіну як одного з базових препаратів терапії ЦД2. Упродовж наступних десятиліть його позиції посилювалися завдяки поєднанню кількох характеристик: достатньої цукрознижувальної ефективності, низького ризику гіпоглікемії при монотерапії, відсутності стимуляції збільшення маси тіла, можливості тривалого застосування та відносно низької вартості.

Паралельно з клінічним використанням суттєво змінювалися уявлення про механізм дії препарату. Спочатку метформін розглядали переважно як засіб, що підвищує чутливість периферійних тканин до інсуліну. Подальші фундаментальні дослідження продемонстрували провідне значення пригнічення печінкового глюконеогенезу, а згодом були встановлені його зв'язки з мітохондріальним енергетичним метаболізмом, АМФ-активованою протеїнкіназою (AMPK), клітинним окисно-відновним станом та іншими сигнальними системами.

На початок XXI століття значно розширилося розуміння ролі шлунково-кишкового тракту у фармакологічних ефектах метформіну. Виявилося, що кишківник є не лише місцем абсорбції препарату, але й важливою фармакологічною мішенню. Почали активно досліджувати вплив метформіну на кишковий метаболізм глюкози, обмін жовчних кислот, секрецію інкретинових гормонів та склад кишкової мікробіоти. Таким чином, сучасна концепція механізму дії метформіну поступово трансформувалася від простої моделі

«підвищення чутливості до інсуліну» до уявлення про багаторівневий метаболічний вплив препарату.

Іншим важливим напрямом постало дослідження потенційних ефектів метформіну, які виходять за межі безпосереднього контролю глікемії. Вивчаються його вплив на ендотеліальну функцію, хронічне низькоінтенсивне запалення, ліпідний обмін, оксидативний стрес, мікробіоту кишківника та клітинні сигнальні механізми. Значний науковий інтерес викликають можливі онкопротекторні, нейрометаболічні та геропротекторні властивості препарату. Водночас більшість таких напрямів не слід ототожнювати із затвердженими клінічними показаннями до застосування метформіну.

В 1996-2021 роках проведене Diabetes Prevention Program (DPP). До цього дослідження було залучено 3234 особи з переддіабетом з 27 центрів Сполучених Штатів Америки. Середня тривалість спостереження за пацієнтом склала 2,8 років. Всі особи, залучені до дослідження, були розподілені на 3 групи. В першій групі застосовували інтенсивну модифікацію способу життя - протягом перших 6 місяців вони отримували 16 індивідуальних рекомендацій щодо харчування і фізичної активності. Перед пацієнтами ставили мету щодо зниження маси тіла на 7% і її утримування протягом усього періоду дослідження завдяки дотриманню низькокалорійної дієти у поєднанні з ходьбою помірної інтенсивності загальною тривалістю 150 хвилин на тиждень. В результаті через 24 тижні спостереження тільки 50% змогли досягти цільового рівня, а до закінчення залишилося тільки 38% осіб. Друга група пацієнтів приймала метформін, а саме: оригінальний препарат глюкофаж по 850 мг 2 рази на добу без змін способу життя. Третя група була плацебо.

Було встановлено, що інтенсивна програма змін способу життя здатна зменшити ризик виникнення ЦД2 на 58% у порівнянні з плацебо. Однак в реальній клінічній практиці учасники дослідження знову набирали вагу.

У групі осіб, що отримували метформін, ризик розвитку ЦД2 знизився на 31% у порівнянні з плацебо, а при детальному аналізі груп виявилося, що

найефективніше метформін знижував ризик розвитку ЦД в осіб у віці до 45 років, а також з виразним ожирінням з ІМТ>35 мг/м2 і, що найбільш важливо - на 44-53% навіть без змін способу життя.

У 2020 році представлені результати 22-річної програми профілактики цукрового діабету. Diabetes Prevention Program Outcomes Study - DPPOS, в якому проведена оцінка в довгостроковій перспективі втручань ініційованих в DPP з профілактики ЦД2. Оцінено мікросудинні та нейропатичні кінцеві точки, фактори ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Важливо акцентувати, що за результатами I фази дослідження DPPOS (2002-2008 рр.) ризик розвитку ЦД у групі інтенсивної зміни способу життя знижувався на 34%, в групі терапії метформіном – на 18% порівняно з особами із групи плацебо, що підтвердило результати дослідження DPP і продемонструвало погіршення показників у групі зміни способу життя через зниження прихильності пацієнтів з часом до призначених рекомендацій. У II фазі дослідження DPPOS (2008-2014 рр.) ризик розвитку ЦД знижувався на 27% у групі зміни способу життя і на 18% - у групі терапії метформіном порівняно з особами із групи плацебо.

Були зроблені такі висновки дослідження DPPOS. До заходів, спрямованих на зміну способу життя, у пацієнтів низька прихильність; терапія метформіном призводить до стабільного зниження ризику розвитку ЦД.

На підставі результатів досліджень DPP та DPPOS міжнародними експертами рекомендовано метформін для первинної профілактики ЦД, особливо для осіб з ІМТ≥35 кг/м2, для жінок з гестаційним діабетом в анамнезі, з АГ, на тлі модифікації способу життя.

Протягом тривалого часу метформін розглядався практично як універсальна фармакологічна терапія першої лінії лікування після модифікації способу життя. Поява інгібіторів НЗКТГ2 та агоністів рецепторів ГПП-1 із доведеними серцево-судинними та/або нирковими перевагами сприяла переходу до більш персоніфікованого підходу. Сьогодні вибір цукрознижувальної терапії визначається не лише рівнем HbA1c, але й наявністю атеросклеротичних

серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, ожиріння та індивідуальних терапевтичних цілей.

Водночас поява нових класів препаратів не усунула метформін із клінічної практики. Навпаки, тривалий досвід його застосування, добре вивчена фармакологія, ефективність, доступність і можливість комбінування практично з усіма сучасними цукрознижувальними засобами забезпечують йому важливе місце у фармакотерапії ЦД2.

Таким чином, історія бігуанідів охоплює шлях від Galega officinalis і галегіну через експериментальне вивчення гуанідинових сполук та синтез бігуанідів до створення метформіну і його багаторічного клінічного застосування. Фенформін і буформін фактично залишилися історичними представниками класу через несприятливе співвідношення користі та ризику, тоді як метформін став одним із найбільш досліджених лікарських засобів у сучасній діабетології.

Отже, в сучасному фармакологічному та клінічному контексті поняття «бігуаніди» фактично представлене метформіном. Майже століття після його синтезу і понад шість десятиліть клінічного використання не лише не зменшили наукового інтересу до препарата, а, навпаки, перетворили метформін із класичного цукрознижувального засобу на одну з найбільш активно досліджуваних молекул метаболічної фармакології.

3.2. Механізм дії

Механізм дії метформіну є багатокомпонентним, багаторівневим і не зводиться до одного молекулярного шляху. Препарат впливає на печінку, скелетні м’язи, жирову тканину, кишківник, мітохондріальний енергетичний обмін і низку внутрішньоклітинних сигнальних систем. Основні ефекти метформіну представлені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Молекулярні та метаболічні ефекти метформіну.

Зниження ваги	● Зниження апетиту і збільшення секреції ГПП-1
Антигіперглікемічний	● Зниження всмоктування вуглеводів (вплив на постпрандіальну глікемію) ● Інгібує глюконеогенез в печінці: інгібує цикли Кребса і (або) окисного фосфорилювання через активацію АМРК ● Посилення інсулін-опосередкованого транспорту глюкози в скелетних м'язах: активація експресії і переміщення з внутрішньоклітинного пулу GLUT-4
Гіполіпідемічний	● Збільшення естеріфікації ВЖК і інгібування ліполізу в жировій тканині
Протекторний щодо β-клітин	● Зниження глюкозо- і ліпотоксічності: збереження β-клітинної маси
Гепатопротекторний	● Зниження печінкової інсуліноорезистентності та поліпшення ліпідного профілю
Онкопротективний	● Непрямий ефект: через зниження інсулінорезистетності та зниження рівня ІФР-1 ● Прямий ефект: через АМРК-залежний і АМРК-незалежні клітинні шляхи
Кардіопротективний	● Зниження ваги тіла і поліпшення ліпідного профілю протягом тривалого часу прийому препарату ● Невизначені серологічні або ендотеліальні фактори, такі як інгібітор активатора плазміногену-1

Провідним фармакодинамічним ефектом метформіну вважається зменшення ендогенної продукції глюкози печінкою, насамперед, шляхом пригнічення глюконеогенезу.

У пацієнтів з ЦД2 печінкова продукція глюкози часто є надмірною, особливо в нічний період і натще. Це пов'язане з ІР гепатоцитів і недостатнім пригніченням глюконеогенезу інсуліном. Метформін знижує синтез глюкози з не-вуглеводних попередників - лактату, гліцеролу та глюкогенних амінокислот, унаслідок чого зменшується надходження глюкози з печінки в системний кровотік і знижується глікемія натще.

Однією з важливих внутрішньоклітинних мішеней метформіну є мітохондрії. Препарат здатний модулювати активність комплексу I дихального

ланцюга, що призводить до помірного зниження інтенсивності окисного фосфорилювання та синтезу АТФ. На цьому тлі змінюється енергетичний статус клітини: зростає співвідношення АМФ/АТФ та АДФ/АТФ. Оскільки глюконеогенез є енергозатратним процесом, зменшення доступності АТФ безпосередньо обмежує синтез глюкози в гепатоцитах.

Зі змінами клітинного енергетичного балансу тісно пов'язана активація АМФ-активованої протеїнкінази (AMPK) - центрального регулятора енергетичного гомеостазу. AMPK функціонує як своєрідний «енергетичний сенсор» клітини. Її активація запускає метаболічні процеси, спрямовані на утворення енергії, і водночас пригнічує енергозатратні анаболічні реакції.

У печінці активація AMPK сприяє пригніченню ліпогенезу, синтезу жирних кислот і холестерину, зменшенню накопичення тригліцеридів і посиленню окиснення жирних кислот. Водночас відбувається модифікація транскрипційної активності генів, що регулюють глюконеогенез. Таким чином, AMPK-залежні ефекти забезпечують не лише антигіперглікемічну, але й частину метаболічної дії метформіну.

Важливо відзначити, що сучасні дані не дозволяють розглядати AMPK як єдиний обов'язковий механізм дії препарату. Частина ефектів метформіну реалізується AMPK-незалежними шляхами. Це пояснює його здатність зменшувати печінкову продукцію глюкози навіть за умови, коли AMPK-залежна сигналізація не є домінуючою.

Збільшення внутрішньоклітинної концентрації АМФ може також пригнічувати активність аденілатциклази та зменшувати утворення циклічного АМФ. У результаті послаблюється внутрішньоклітинна передача сигналу від глюкагону, який є одним з основних гормональних стимуляторів глюконеогенезу та глікогенолізу. Таким чином, зниження глюкагон-залежної сигналізації є ще одним можливим шляхом зменшення продукції глюкози печінкою.

Метформін впливає і на окисно-відновний баланс гепатоцитів. Зміни співвідношення НАДН/НАД$^+$ можуть обмежувати використання певних субстратів для глюконеогенезу. Особливе значення має метаболізм лактату й гліцеролу. В умовах зміненого редокс-стану їх перетворення на глюкозу стає менш ефективним, що додатково пригнічує печінковий глюконеогенез.

Однією із запропонованих молекулярних мішеней препарату є мітохондріальна гліцерол-3-фосфатдегідрогеназа. Її пригнічення може порушувати перенесення відновних еквівалентів між цитозолем і мітохондріями, змінювати клітинний редокс-стан і зменшувати використання лактату та гліцеролу для синтеза глюкози. Водночас значення цього механізму в клінічних умовах продовжує вивчатися натепер.

Окреме значення має вплив метформіну на печінковий ліпідний обмін. Через активацію AMPK відбувається пригнічення ацетил-КоА-карбоксилази, зменшується синтез малоніл-КоА та полегшується транспорт жирних кислот у мітохондрії для β-окиснення. Це сприяє зниженню синтезу жирних кислот і тригліцеридів та може обмежувати ектопічне накопичення ліпідів у печінці. Зменшення ліпотоксичності позитивно впливає на інсулінову чутливість гепатоцитів.

На периферії метформін сприяє покращенню інсулін-опосередкованої утилізації глюкози, передусім у скелетних м’язах. М’язова тканина є одним із основних споживачів глюкози після прийому їжі, і при ІР її утилізація суттєво знижується. Метформін може покращувати інсулінову сигналізацію та сприяти транслокації транспортерів GLUT4 до клітинної мембрани, збільшуючи надходження глюкози в міоцити. Цей периферійний ефект менш виражений порівняно з пригніченням печінкової продукції глюкози, однак має важливе клінічне значення, особливо для пацієнтів із вираженою ІР.

Метформін впливає також на жирову тканину. Зниження ІР адипоцитів і надмірного ліполізу призводить до зменшення надходження вільних жирних кислот до печінки. Це, своєю чергою, знижує субстратне забезпечення

глюконеогенезу й синтезу тригліцеридів та може покращувати метаболічну чутливість печінки до інсуліну.

Останніми роками дедалі більше уваги приділяють кишковому компоненту дії метформіну. Після перорального прийому концентрація препарату в просвіті та стінці кишківника значно перевищує його концентрацію в плазмі. Це свідчить про те, що кишківник є не лише місцем абсорбції, але й однією з важливих фармакологічних мішеней препарату.

Метформін може змінювати метаболізм глюкози в ентероцитах, посилювати анаеробний гліколіз та утилізацію глюкози кишковою стінкою. Частина глюкози перетворюється на лактат, який надходить до печінки та може включатися в глюкозо-лактатний цикл Корі. Попри це, сумарний системний ефект препарату залишається антигіперглікемічним завдяки вираженому пригніченню печінкового глюконеогенезу.

Важливим механізмом є вплив метформіну на інкретинову систему. В окремих дослідженнях продемонстроване підвищення секреції або біологічної активності ГПП-1. Даний пептид посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічує секрецію глюкагону, уповільнює випорожнення шлунку та впливає на відчуття ситості. Хоча цей ефект метформіну значно слабший, ніж у спеціалізованих інкретинових препаратів, він може робити внесок у загальну метаболічну дію.

Метформін також впливає на обмін жовчних кислот. Зміна їх кишково-печінкової циркуляції та складу може модифікувати активність рецепторів FXR і TGR5, які беруть участь у регуляції глюкозного, ліпідного та енергетичного метаболізму. Через ці механізми жовчні кислоти можуть впливати на секрецію кишкових гормонів, інсулінову чутливість і метаболічний гомеостаз.

Ще одним напрямом досліджень є модуляція кишкової мікробіоти. Терапія метформіном асоціюється зі змінами складу та функціональної активності кишкових мікроорганізмів. Це може впливати на продукцію коротколанцюгових жирних кислот, метаболізм жовчних кислот, проникність кишкового бар’єра,

секрецію інкретинів і низькоінтенсивне системне запалення. Водночас точна частка внеску мікробіоти в антигіперглікемічний ефект метформіну залишається предметом подальших досліджень.

Метформін може впливати також на лізосомальні сигнальні системи та шлях mTOR. Через AMPK-залежні й частково незалежні механізми препарат здатний пригнічувати надмірну активність комплексу mTORC1, який регулює клітинний ріст, білковий синтез і енергетичний метаболізм. Цей ефект розглядається як одна з можливих основ ширших метаболічних і плейотропних властивостей препарату.

Модуляція мітохондріальної функції та енергетичного обміну може супроводжуватися зменшенням оксидативного стресу. Менше утворення активних форм кисню потенційно сприяє покращенню функції ендотелію, зниженню метаболічного ушкодження клітин і послабленню прозапальних сигнальних каскадів.

Через AMPK, NF-κB інфламасомні та інші внутрішньоклітинні механізми метформін потенційно може зменшувати прояви хронічного низькоінтенсивного запалення, яке є важливою патогенетичною ланкою ожиріння, ІР та ЦД2. Водночас ці ефекти розглядають як додаткові й не використовують як окреме показання до призначення препарату.

Принципово важливе, що метформін не стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози незалежно від рівня глюкози. Його цукрознижувальна дія реалізується переважно за рахунок зменшення продукції глюкози печінкою та покращення її утилізації тканинами. Саме ця особливість принципово відрізняє метформін від препаратів сульфонілсечовини та інших секретагогів.

Внаслідок відсутності прямої стимуляції секреції інсуліну метформін практично не спричиняє гіпоглікемії при застосуванні як монотерапії. Тому його дію доцільніше характеризувати як антигіперглікемічну або еуглікемізуючу, а не як безпосередньо гіпоглікемічну.

Є докази, що метформін уповільнює старіння. Терапевтичні ефекти метформіну є результатом впливу препарату на чутливість до інсуліну на рівні печінки, м'язової та жирової тканин (рис. 3.1). Хоча превалюючим впливом метформіну є саме його значна дія на продукцію глюкози печінкою і саме комбінація ефектів препарату на рівні вказаних тканин в цілому забезпечує його сприятливий фармакологічний профіль.

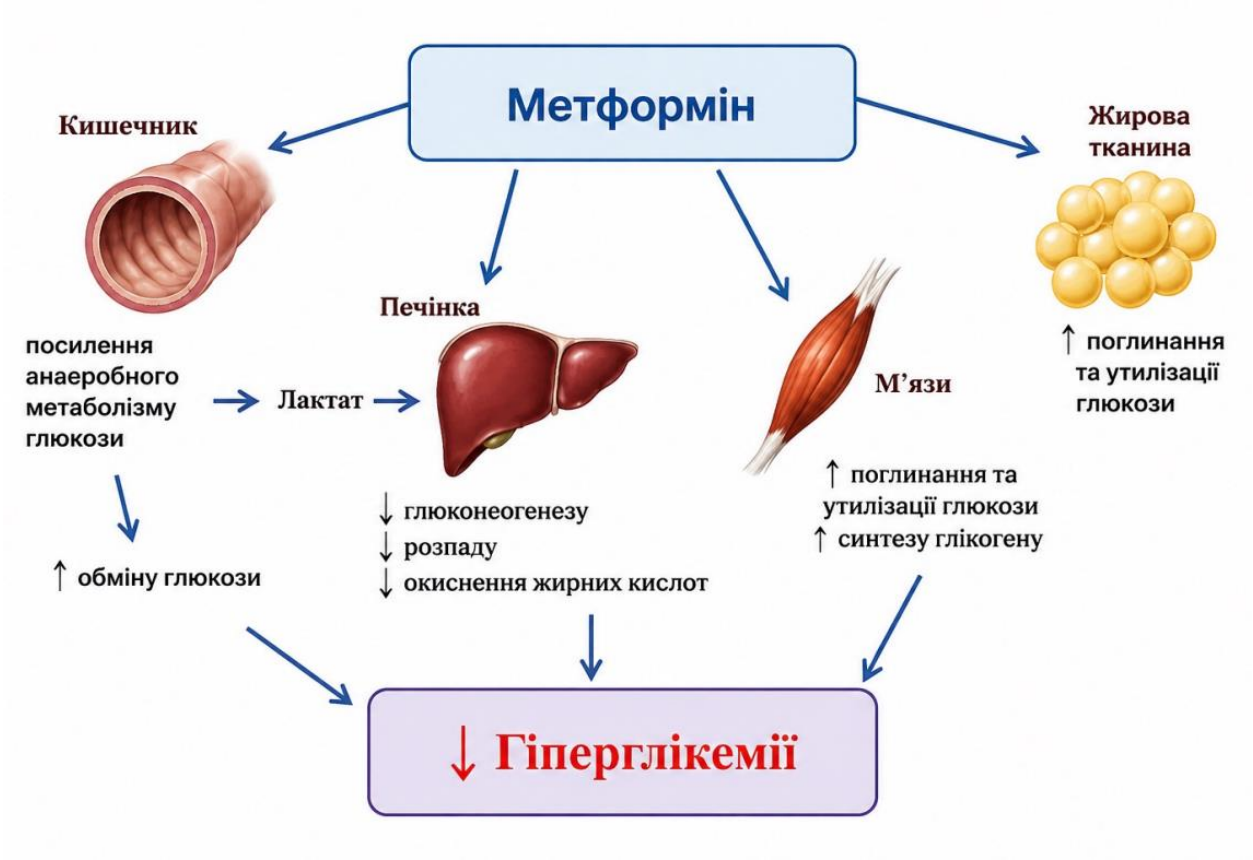


Рисунок 3.1. Органоспецифічні механізми дії метформіну

3.3. Фармакокінетика

Метформін застосовують переважно перорально у вигляді таблеток негайного або пролонгованого вивільнення. Його фармакокінетика має низку особливостей, які безпосередньо визначають клінічну ефективність, переносимість і безпеку препарату. На відміну від багатьох інших лікарських засобів метформін практично не метаболізується та елімінується переважно нирками у не зміненому вигляді.

Після перорального прийому метформін всмоктується переважно в тонкій кишці, насамперед, у дванадцятипалій та товстій кишках. Абсолютна біодоступність стандартних таблетованих форм становить приблизно 50-60 %. Абсорбція є неповною та має насичений характер, тому зі збільшенням дози частка препарату, що всмоктується, пропорційно не зростає.

Важливою особливістю є те, що метформін є гідрофільною катіонною молекулою, яка погано дифундує через ліпідні мембрани. Тому його транспорт через біологічні мембрани значною мірою залежить від специфічних переносників органічних катіонів.

Після прийому препаратів негайного вивільнення максимальна концентрація метформіну в плазмі крові зазвичай досягається через 2-3 години. Для пролонгованих форм XR/ER характерне повільніше всмоктування, а час досягнення максимальної концентрації подовжується. Це забезпечує більш плавний фармакокінетичний профіль і часто покращує шлунково-кишкову переносимість.

Прийом їжі може дещо знижувати швидкість і ступінь абсорбції стандартного метформіну, однак клінічно препарат доцільно приймати під час або після їжі, оскільки це зменшує ризик диспепсичних реакцій. Для пролонгованих форм вплив їжі може відрізнятися залежно від конкретної лікарської форми.

Після абсорбції метформін швидко розподіляється в організмі. Він практично не зв’язується з білками плазми крові, що знижує ймовірність лікарських взаємодій, пов’язаних із витісненням із білкових зв’язків.

Препарат має відносно великий об’єм розподілу та накопичується у тканині, де активно експресуються транспортери органічних катіонів. Особливо високі концентрації можуть формуватися в кишківнику, печінці та нирках. Висока концентрація в кишковій стінці має важливе фармакологічне значення і частково пояснює виражений кишковий компонент дії метформіну.

Метформін також здатний проникати в еритроцити. Через повільніший обмін препарату між еритроцитами і плазмою його концентрація в цільній крові може відрізнятися від плазмової.

Принциповою фармакокінетичною особливістю метформіну є відсутність значущого метаболізму в печінці. На відміну від багатьох пероральних цукрознижувальних засобів він не піддається істотній біотрансформації системою цитохрому Р450 та не утворює клінічно значущих активних метаболітів. Це має важливе клінічне значення, оскільки зменшує ризик численних метаболічних лікарських взаємодій. Водночас препарат може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами на рівні транспортерних систем.

Елімінація метформіну відбувається майже повністю через нирки. Препарат виводиться у незміненому вигляді шляхом комбінації клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції. Нирковий кліренс метформіну суттєво перевищує швидкість клубочкової фільтрації, що свідчить про значну роль активної канальцевої секреції. В цьому процесі беруть участь специфічні транспортні білки проксимальних канальців.

Функціональна активність транспортних систем може визначати міжіндивідуальні відмінності у фармакокінетиці, ефективності та переносимості метформіну. Генетичні варіанти генів транспортерів OCT і MATE досліджуються як можливі фармакогенетичні чинники варіабельності відповіді на препарат.

Крім генетичних факторів, активність транспортних систем може змінюватися під впливом інших лікарських засобів. Препарати, що конкурують із метформіном за канальцеву секрецію або пригнічують OCT/MATE-транспортери, теоретично здатні підвищувати його плазмову концентрацію.

Особливу увагу слід приділяти лікарським засобам, які одночасно здатні погіршувати функцію нирок або впливати на транспорт метформіну, оскільки це може збільшувати ризик його накопичення.

Період напіввиведення метформіну з плазми становить у середньому кілька годин, однак фармакокінетика в цільній крові може бути більш тривалою через накопичення препарату в еритроцитах і тканинах.

У пацієнтів із нормальною функцією нирок метформін ефективно елімінується і не накопичується при дотриманні рекомендованих доз. Натомість при зниженні ниркової функції його кліренс поступово зменшується, а період напіввиведення подовжується. Саме тому ниркова функція є головним фармакокінетичним фактором, що визначає безпеку терапії метформіном. Для оцінки функції нирок у сучасній практиці використовують розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ). Її слід визначати до початку терапії та періодично контролювати в процесі лікування. При зниженні рШКФ може виникати необхідність у зменшенні добової дози, підвищенні частоти лабораторного моніторингу або повному припиненні препарату залежно від ступеня ниркової дисфункції. Особливе значення мають гострі стани, які можуть швидко погіршувати ниркову перфузію та функцію нирок, зокрема, викликати дегідратацію, тривалу блювоту або діарею, сепсис, тяжкі інфекції, шок, гостру серцеву недостатність (СН), тяжку гіпоксію, гостре ураження нирок. У таких ситуаціях можливе швидке накопичення метформіну, що підвищує ризик метформін-асоційованого лактатацидозу.

Фармакокінетика препарату також має клінічне значення при застосуванні йодовмісних контрастних речовин. Сам контраст не вступає в безпосередню фармакокінетичну взаємодію з метформіном, однак при розвитку контраст-асоційованого гострого ураження нирок може знижуватися елімінація препарату. Тому необхідність його тимчасової відміни визначають залежно від вихідної функції нирок, характеру дослідження та клінічної ситуації.

Істотне значення має відмінність між звичайними та пролонгованими формами препарату. Метформін XR/ER характеризується повільнішим вивільненням діючої речовини та подовженим періодом абсорбції. Це дозволяє зменшити максимальні локальні концентрації в окремих ділянках кишківника та часто покращує переносимість з боку шлунково-кишкового тракту.

3.4. Фармакодинаміка

Фармакодинаміка метформіну пов’язана із сукупністю функціональних змін, які виникають унаслідок його взаємодії з метаболічними системами організму. Основним клінічно значущим результатом є зниження підвищеної концентрації глюкози в крові без прямої стимуляції секреції інсуліну. Метформін зменшує як глікемію натще, так і постпрандіальну глікемію, хоча найбільш вираженим є його вплив на рівень глюкози натще. Це безпосередньо пов’язане з пригніченням надмірної нічної та ранкової продукції глюкози печінкою.

У пацієнтів із ЦД2 підвищення глікемії натще значною мірою формується через недостатнє пригнічення печінкового глюконеогенезу. Метформін відновлює більш фізіологічне співвідношення між продукцією та периферійним споживанням глюкози. Клінічно цукрознижувальна активність метформіну характеризується достатньо вираженим впливом на HbA1c. При монотерапії зниження рівня глікованого гемоглобіну в середньому становить близько 1-1,5%, хоча в пацієнтів з високою глікемією натще ефект може бути більш вираженим.

Величина зниження HbA1c на фоні прийому метформіну залежить від багатьох факторів: вихідного рівня HbA1c, добової дози препарату, тривалості лікування, прихильності пацієнта до терапії, функції нирок, харчування, фізичної активності, ступеня ІР, тривалості ЦД2 та функціонального резерву β-клітин. Чим вищим є вихідний рівень глікемії, тим більш вираженим зазвичай є абсолютне зниження HbA1c.

Важливою фармакодинамічною властивістю метформіну є те, що його дія не залежить від стимуляції β-клітин підшлункової залози. Препарат не закриває АТФ-залежні калієві канали та не викликає безпосереднього вивільнення інсуліну. Тому метформін має дуже низький внутрішній ризик гіпоглікемії. У клінічно значущій формі вона зазвичай виникає лише при комбінації метформіну з інсуліном або препаратами, які стимулюють секрецію інсуліну, а також за умови вираженого голодування чи інших додаткових факторів.

З фармакодинамічної точки зору метформін доцільніше визначати як антигіперглікемічний, а не класичний гіпоглікемічний препарат. Він переважно коригує патологічно підвищену продукцію глюкози та ІР, не спричиняючи значного зниження нормальної глікемії.

Одним із важливих системних ефектів є зменшення ІР. Унаслідок покращення чутливості печінки, скелетної мускулатури та жирової тканини до інсуліну знижується потреба організму в компенсаторній гіперсекреції цього гормону. Це може призводити до зменшення гіперінсулінемії, яка має самостійне патофізіологічне значення при ожирінні, метаболічному синдромі та ЦД2. Зниження гіперінсулінемії потенційно сприяє зменшенню ліпогенезу, полегшує контроль маси тіла та позитивно впливає на низку метаболічних показників.

Однією з важливих переваг метформіну є його вплив на масу тіла. На відміну від деяких препаратів він зазвичай не спричиняє збільшення маси тіла. У більшості пацієнтів терапія є вагонейтральною або супроводжується помірним зниженням маси тіла. Цей ефект може бути пов’язаний зі зниженням гіперінсулінемії, зменшенням стимуляції ліпогенезу, впливом на кишково-мозкову вісь, незначним зниженням апетиту, змінами інкретинової сигналізації, модифікацією кишкової мікробіоти. Проте метформін не слід розглядати як самостійний препарат для лікування ожиріння, оскільки його вплив на масу тіла істотно поступається сучасним специфічним лікарським засобам для лікування ожиріння.

Метформін здійснює певний вплив на ліпідний профіль. У частини пацієнтів спостерігається помірне зниження концентрації тригліцеридів, загального холестерину та ХС-ЛПНЩ. Механізми цього ефекту включають пригнічення печінкового ліпогенезу, зменшення синтезу жирних кислот, підвищення їх окиснення, зниження потоку вільних жирних кислот із жирової тканини, покращення інсулінової чутливості. При цьому вплив на ХС-ЛПВЩ зазвичай є незначним або нейтральним. Сприятливі зміни ліпідного метаболізму мають додаткове значення для пацієнтів з ЦД2, в яких часто одночасно мають місце дисліпідемія, ожиріння та підвищений серцево-судинний ризик.

Метформін може також впливати на жирову інфільтрацію печінки через зменшення ліпогенезу та ІР. В окремих пацієнтів спостерігається покращення біохімічних показників печінки та метаболічного профілю. Водночас цей ефект сам по собі не означає специфічного показання для лікування стеатотичної хвороби печінки метформіном.

Окремий фармакодинамічний компонент пов’язаний із впливом на серцево-судинну систему (рис. 3.2). Покращення глікемічного контролю, зниження гіперінсулінемії, відсутність збільшення маси тіла та помірний позитивний вплив на ліпідний обмін потенційно сприяють зменшенню сукупного кардіометаболічного ризику.



Рисунок 3.2. Основні механізми дії метформіну

Метформін також досліджувався щодо впливу на ендотеліальну функцію, оксидативний стрес та низькоінтенсивне запалення. Ці ефекти можуть

доповнювати його метаболічну дію, однак їх клінічне значення не слід прирівнювати до доведених кардіоренальних ефектів окремих іНЗКТГ-2 та арГПП-1.

Фармакодинамічна дія метформіну є дозозалежною, але не лінійною. Зі збільшенням дози антигіперглікемічний ефект посилюється, однак після досягнення певного рівня подальше підвищення дози забезпечує відносно невеликий додатковий ефект при суттєвому зростанні ризику шлунково-кишкових побічних реакцій.

Тому в клінічній практиці важливим є не максимальне підвищення дози, а досягнення максимально ефективної переносимої дози.

Ефект метформіну не реалізується миттєво. Зниження глікемії може спостерігатися протягом перших днів терапії, однак повна оцінка впливу на HbA1c потребує декількох місяців, оскільки цей показник відображає середній рівень глікемії за попередній період життя еритроцитів. Тривале застосування препарату зазвичай не супроводжується класичною фармакологічною толерантністю. Втрата глікемічного контролю з часом частіше пов’язана не зі зниженням активності метформіну, а з прогресуючим зменшенням функціональної маси β-клітин і природним перебігом ЦД2.

Метформін також може зменшувати потребу в екзогенному інсуліні. При його сполученні з інсулінотерапією нерідко вдається використовувати менші дози інсуліну та обмежити збільшення маси тіла.

Таким чином, фармакодинамічний профіль метформіну суттєво відрізняється від препаратів, які знижують глікемію шляхом стимуляції секреції інсуліну. Його дія спрямована, насамперед, на корекцію основних метаболічних порушень ЦД2 - надмірної печінкової продукції глюкози та ІР.

Поєднання достатньої антигіперглікемічної ефективності, низького ризику гіпоглікемії, відсутності збільшення маси тіла та сприятливого метаболічного профілю значною мірою пояснює тривале збереження метформіном важливого місця у сучасній фармакотерапії ЦД2.

3.5. Клінічна ефективність

Метформін залишається одним із найбільш вивчених цукрознижувальних препаратів. Він ефективно знижує HbA1c, має низький ризик гіпоглікемії, не сприяє збільшенню маси тіла, є доступним та має багаторічний досвід клінічного застосування.

В сучасних алгоритмах лікування ЦД2 вибір стартової фармакотерапії є індивідуалізованим. За наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок або високого кардіоренального ризику пріоритет можуть отримувати препарати з доведеними органопротекторними властивостям, насамперед, іНЗКТГ-2 та арГПП-1 незалежно від застосування метформіну. Водночас за відсутності таких домінуючих показань метформін залишається раціональним препаратом початкової терапії завдяки ефективності, безпеці, доступності та значному клінічному досвіду.

Метформін може застосовуватися як монотерапія, разом з іНЗКТГ-2, з арГПП-1, з інгібіторами ДПП-4, з препаратами сульфонілсечовини, з тіазолідиндіонами, з інсулінотерапією та іншими цукрознижувальними засобами.

У пацієнтів, які потребують інсулінотерапії, продовження прийому метформіну за відсутності протипоказань може сприяти зменшенню необхідної дози інсуліну та обмеженню збільшення маси тіла.

Окремою сферою застосування метформіну є профілактика ЦД2 у деяких осіб із високим ризиком його розвитку, особливо за наявності прediабету в поєднанні з вираженим ожирінням та іншими факторами ризику.

3.6. Побічні ефекти

Найчастішими небажаними реакціями є порушення з боку шлунково-кишкового тракту, а саме: нудота, діарея, абдомінальний дискомфорт,

метеоризм, зниження апетиту, металевий присмак у роті. Шлунково-кишкові побічні реакції особливо характерні на початок лікування та швидкого підвищення дози. Для покращення переносимості рекомендується починати терапію з невеликої дози, поступово її титрувати та приймати препарат разом із їжею. За недостатньої переносимості стандартної форми доцільним може бути застосування пролонгованого метформіну (рис. 3.3). Препарат пролонгованої дії має тривалість терапевтичного впливу до 24 годин.



Рисунок 3.3. Структура матричної системи пролонгованого вивільнення метформіну

Слід пам’ятати, що тривала терапія асоціюється зі зниженням концентрації вітаміну В12. Ризик зростає зі збільшенням дози та тривалості лікування. Визначення В12 особливо доцільне за наявності в пацієнтів анемії, макроцитозу, перифеійчної нейропатії або інших факторів ризику дефіциту.

Найбільш серйозним, але рідкісним ускладненням є метформін-асоційований лактатацидоз. Його ризик значно зростає при тяжкій нирковій недостатності, гострих станах із гіпоксією або гіпоперфузією, сепсисі, тяжкій декомпенсації серцевої недостатності, значному порушенні функції печінки та інших станах, що сприяють накопиченню лактату або метформіну.

Сам по собі метформін практично не спричиняє гіпоглікемії. Вона може виникати при його комбінуванні з інсуліном або препаратами, що стимулюють секрецію інсуліну.

3.7. Протипоказання

Основним критерієм безпеки застосування метформіну є функція нирок. Препарат протипоказаний при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Починати терапію при суттєво зниженій рШКФ слід відповідно до чинних рекомендацій та інструкції конкретного препарату; при рШКФ нижче 45 мл/хв/1,73 м² необхідні особлива обережність, перегляд дози та частіший контроль функції нирок.

Тимчасове припинення терапії необхідне при гострому погіршенні функції нирок, вираженій дегідратації, сепсисі, тяжкій гіпоксії, шокових станах, великих оперативних втручаннях, інших гострих станах із ризиком гострого ураження нирок або тканинної гіпоксії.

Окремої уваги потребує застосування йодовмісних рентгенконтрастних засобів. Необхідність тимчасової відміни метформіну визначають з урахуванням рШКФ, способу введення контрасту та ризику гострого ураження нирок. Відновлюють терапію після підтвердження стабільної функції нирок відповідно до чинних рекомендацій.

При прийомі метформіну слід уникати надмірного вживання алкоголю, оскільки воно підвищує ризик лактатацидозу.

3.8. Комбінації з іншими препаратами

Метформін є зручною основою комбінованої цукрознижувальної терапії, оскільки механізм його дії доповнює механізми інших фармакологічних класів.

Метформін + іНЗКТГ-2.

Комбінація забезпечує вплив на різні патогенетичні механізми ЦД2: метформін переважно зменшує печінкову продукцію глюкози, тоді як інгібітори НЗКТГ2 підвищують її екскрецію із сечею. Важливими є кардіоренальні переваги окремих представників класу іНЗКТГ-2.

Метформін + арГПП-1.

Ефективна комбінація для пацієнтів, для яких необхідні виражене зниження HbA1c та контроль маси тіла. АрГПП-1 зменшують апетит,

сповільнюють випорожнення шлунку та посилюють глюкозозалежну секрецію інсуліну.

Метформін + інгібітор ДПП-4.

Комбінація характеризується низьким ризиком гіпоглікемії та переважно нейтральним впливом на масу тіла.

Метформін + препарати сульфонілсечовини.

Ця комбінація забезпечує додаткове зниження HbA1c, однак супроводжується вищим ризиком гіпоглікемії та збільшення маси тіла порівняно з деякими сучаснішими комбінаціями.

Метформін + інсулін.

Метформін часто продовжують вживати після початку інсулінотерапії, якщо відсутні протипоказання. Це може зменшувати потребу в інсуліні та обмежувати збільшення маси тіла.

При поліпрагмазії необхідно враховувати лікарські засоби, які можуть погіршувати функцію нирок або впливати на ниркову канальцеву секрецію метформіну, оскільки це потенційно підвищує його системну експозицію.

3.9. Плейотропні ефекти метформіну

Метформін є одним із найбільш активно досліджуваних препаратів у контексті плейотропних ефектів. Частина з них має клінічне підтвердження, тоді як інші залишаються предметом фундаментальних та клінічних досліджень.

Історичні дані, зокрема результати дослідження UKPDS, сформували уявлення про потенційні серцево-судинні переваги метформіну для пацієнтів із ЦД2 та надлишковою масою тіла. Потенційні механізми включають покращення метаболічного профілю, зменшення ІР, сприятливий вплив на ліпідний обмін та ендотеліальну функцію.

Водночас кардіопротекторні ефекти метформіну не слід прирівнювати за доказовістю до спеціально продемонстрованих у сучасних рандомізованих дослідженнях кардіоренальних ефектів окремих іНЗКТГ-2 та арГПП-1.

Метформін не є засобом для лікування ожиріння як такого, проте у багатьох пацієнтів сприяє стабілізації або помірному зниженню маси тіла. Потенційними механізмами є зниження гіперінсулінемії, вплив на апетит, кишково-мозкову вісь та енергетичний метаболізм.

Доведено, що метформін може помірно знижувати концентрації тригліцеридів і ХС-ЛПНЩ. Ці ефекти частково пов’язані зі зменшенням ІР та впливом на печінковий ліпідний метаболізм.

В експериментальних та клінічних дослідженнях описана здатність метформіну модулювати низку прозапальних сигнальних шляхів. Потенційно це пов’язане з AMPK, мітохондріальним метаболізмом, оксидативним стресом та функціональним станом імунних клітин. Проте метформін не повинен розглядатися як самостійний протизапальний лікарський засіб.

Відомо, що метформін може покращувати ендотеліальну функцію опосередковано через зменшення гіперглікемії, ІР, оксидативного стресу та метаболічного запалення. Досліджується також його вплив на біодоступність оксиду азоту.

Визначено, що метформін істотно взаємодіє з кишківником. На тлі терапії спостерігаються зміни складу та функціональної активності кишкової мікробіоти. Існують дані, що частина метаболічних ефектів препарату може реалізовуватися через модифікацію мікробіому, обміну жовчних кислот та продукції мікробних метаболітів.

Епідеміологічні дослідження привернули увагу до можливого зв’язку застосування метформіну зі зниженням ризику або покращенням прогнозу окремих онкологічних захворювань. Серед потенційних механізмів розглядають зниження гіперінсулінемії, активацію AMPK, пригнічення mTOR-сигналінгу та вплив на клітинний енергетичний метаболізм. Однак результати клінічних досліджень є неоднорідними, тому метформін не є протипухлинним препаратом і не повинен призначатися з метою профілактики чи лікування раку поза відповідними дослідницькими протоколами.

Метформін активно вивчається в контексті біології старіння. Інтерес пов’язаний з його впливом на AMPK, mTOR, мітохондріальний метаболізм, запалення, аутофагію та клітинний енергетичний гомеостаз. Водночас застосування метформіну як препарату для «уповільнення старіння» для здорових людей наразі не має достатньої доказової бази та не є затвердженим клінічним показанням.

Експериментально досліджуються можливі нейропротекторні властивості метформіну, пов’язані з покращенням метаболічного гомеостазу, зменшенням нейрозапалення та впливом на клітинні сигнальні шляхи. Клінічна значущість цих ефектів потребує подальшого підтвердження.

Метформін може застосовуватися у певних клінічних ситуаціях при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), особливо за наявності метаболічних порушень та ІР. Зменшення гіперінсулінемії може опосередковано впливати на гіперандрогенію та овуляторну функцію.

Отже, плейотропність метформіну охоплює метаболічні, судинні, протизапальні, кишкові та клітинно-сигнальні ефекти. Однак принципово важливо розмежовувати доведені клінічні властивості препарату та перспективні експериментальні напрямки його застосування.

Метформін є унікальним представником бігуанідів, який протягом десятиліть зберігає важливе значення у фармакотерапії ЦД2. Його клінічна цінність визначається поєднанням ефективного антигіперглікемічного впливу, низького ризику гіпоглікемії, відсутності стимуляції збільшення маси тіла, можливості комбінування практично з усіма сучасними класами цукрознижувальних препаратів та великого досвіду застосування.

Водночас сучасна концепція терапії ЦД2 передбачає не автоматичне призначення метформіну кожному пацієнту як обов’язкового першого етапу, а персоніфікований вибір фармакотерапії з урахуванням серцево-судинного, ниркового та метаболічного ризику.

Подальше вивчення плейотропних властивостей метформіну, його впливу на запалення, мікробіоту, клітинне старіння, онкогенез та нейрометаболічні процеси розширює фундаментальне розуміння цього препарату, однак нові потенційні показання мають ґрунтуватися на результатах якісних рандомізованих клінічних досліджень.

РОЗДІЛ 4. ПОХІДНІ СУЛЬФАНІЛСЕЧОВИНИ

Кравчун Н.О.

Препарати похідні сульфанілсечовини (ПСС) посідають важливе місце серед традиційних цукрознижувальних лікарських засобів завдяки вираженому та відносно швидкому глікемічному ефекту. Їх застосування дозволяє суттєво знижувати рівень глюкози крові та HbA1c, сприяючи досягненню цільових показників глікемічного контролю та зменшенню ризику розвитку і прогресування мікросудинних ускладнень ЦД2.

У сучасній фармакотерапії перевагу надають похідним сульфанілсечовини новіших генерацій, які характеризуються більш сприятливим профілем ефективності та безпеки порівняно з препаратами першої генерації. Особливе значення має зниження ризику гіпоглікемічних станів, оскільки тяжка гіпоглікемія може супроводжуватися несприятливими серцево-судинними наслідками. Саме тому вибір конкретного препарату цієї групи має ґрунтуватися не лише на його цукрознижувальній активності, а й на оцінці безпеки та індивідуальних особливостей пацієнта.

4.1. Історична довідка

Історія ПСС бере початок у першій половині XX століття. У 1937 році Ruiz та співавтори вперше описали гіпоглікемічну активність синтетичних сірковмісних сполук. Подальший інтерес до цього ефекту значно посилився під час Другої світової війни, коли французькі та німецькі лікарі, застосовуючи деякі сульфаніламідні препарати для лікування інфекційних захворювань, спостерігали у частини пацієнтів, особливо виснажених, розвиток тяжких гіпоглікемічних станів, що супроводжувалися судомами та комою, іноді з летальними наслідками. Швидке покращення стану після внутрішньовенного введення глюкози дозволило пов’язати ці клінічні прояви саме зі зниженням рівня глюкози крові.

У 1940-х роках було встановлено, що гіпоглікемічний ефект цих сполук реалізується завдяки стимуляції секреції ендогенного інсуліну β-клітинами підшлункової залози. Це відкриття заклало підґрунтя для цілеспрямованого створення нового класу пероральних цукрознижувальних лікарських засобів.

Першим похідним сульфонілсечовини, впровадженим у клінічну практику для лікування цукрового діабету, став карбутамід, який почали застосовувати в Німеччині у 1955 році. Вже в 1956 році у США було схвалено толбутамід, у 1957 році - хлорпропамід, а впродовж 1960-х років з'явилися ацетогексамід і толазамід. Ці препарати сформували перше покоління ПСС і започаткували еру широкого застосування пероральної цукрознижувальної терапії при ЦД2.

Наступним етапом розвитку цієї фармакологічної групи стало створення більш активних ПСС другого покоління - гліклазида, гліпізида, гліквідона та глібенкламіда (глібурида). Глібенкламід і гліпізид застосовувалися в європейській клінічній практиці раніше, ніж були офіційно схвалені в США у 1984 році. У 1995–1996 роках у клінічну практику США впроваджений глімепірид. У деяких класифікаціях його відносять до третього покоління ПСС, тоді як в інших - до сучасних представників другого покоління. До новіших форм ПСС також належать препарати з модифікованим або пролонгованим вивільненням - гліклазид MR та гліпізид MR/XL, створення яких дозволило оптимізувати фармакокінетичний профіль і режим застосування препаратів.

Структурною основою цукрознижувальної активності всіх ПСС є арилсульфонілсечовинний фрагмент молекули, тоді як відмінності у фармакологічних і фармакокінетичних властивостях окремих представників значною мірою визначаються характером радикалів, приєднаних до бензольного кільця та атома азоту сечовинного фрагмента. Саме структурна модифікація молекули в процесі розвитку цієї групи забезпечила появу препаратів із вищою активністю, більш передбачуваною тривалістю дії та сприятливішим профілем безпеки.

Історично ПСС класифікують за поколіннями, а також за тривалістю як препарати короткої, середньої та тривалої дії. В літературі також використовується умовний розподіл на традиційні та новіші ПСС. До традиційних представників належать толбутамід, хлорпропамід, глібенкламід і гліпізид, тоді як до новіших - глімепірид, гліклазид та сучасні лікарські форми гліклазида MR і гліпізида MR/XL.

Упродовж понад 60 років ПСС залишалися однією з основних груп пероральних цукрознижувальних лікарських засобів для лікування ЦД2. Їх тривале використання зумовлене вираженою цукрознижувальною активністю, здатністю стимулювати секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, швидкістю досягнення глікемічного ефекту, значним досвідом клінічного застосування та доступністю.

Еволюція ПСС супроводжувалася не лише підвищенням їх цукрознижувальної активності, але й прагненням до покращення профілю безпеки. Особливого значення набуло зниження ризику гіпоглікемії, який суттєво відрізняється між окремими представниками цієї фармакологічної групи. Серед сучасних ПСС одним із найбільш вивчених є гліклазид, зокрема його лікарська форма з модифікованим вивільненням (гліклазид MR), яка характеризується сприятливим профілем глікемічної безпеки. Гліклазид поряд із метформіном та інсуліном включений до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров’я у розділі лікарських засобів для лікування ЦД2.

Важливим етапом формування доказової бази цукрознижувальної терапії стало UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), проведене серед пацієнтів із вперше діагностованим ЦД2. Інтенсивний глікемічний контроль із застосуванням ПСС або інсуліну забезпечував нижчий рівень HbA1c порівняно з традиційною терапією: медіана 7,0 % проти 7,9 %. За результатами основного періоду дослідження інтенсивна терапія асоціювалася зі зниженням ризику мікросудинних ускладнень приблизно на 25 %.

Особливо важливими стали результати тривалого спостереження за учасниками UKPDS. Незважаючи на те, що після завершення рандомізованої фази відмінності між групами за рівнем HbA1c досить швидко нівелювалися, переваги раннього інтенсивного глікемічного контролю зберігалися протягом наступних років. Після приблизно 10 років після спостереження у групі початкової інтенсивної терапії зберігалося зниження ризику мікросудинних ускладнень на 24 %, а також встановлене зниження ризику інфаркту міокарда на 15 % і загальної смертності на 13 %.

Результати UKPDS 35 додатково продемонстрували тісний взаємозв'язок між ступенем глікемічного контролю та ризиком ускладнень ЦД2. Кожне зниження середнього рівня HbA1c на 1% асоціювалося зі зменшенням ризику мікросудинних ускладнень на 37 %, ампутацій або смерті внаслідок захворювань периферійних артерій на 43 %, смерті, пов'язаної з діабетом, на 21 %, інфаркту міокарда на 14 % та інсульту на 12 %. Ці результати стали одним із фундаментальних обґрунтувань необхідності своєчасного досягнення належного глікемічного контролю.

Подальші дослідження підтвердили важливість ранньої та ефективної корекції глікемії. У дослідженні ADVANCE, в якому стратегія інтенсивного глікемічного контролю ґрунтувалася на застосуванні гліклазида MR, продемонстровано зменшення частоти серйозних мікросудинних подій, насамперед, за рахунок зниження ризику нефропатії. Результати подальшого спостереження ADVANCE-ON дозволили оцінити довгострокові наслідки такої стратегії.

Дані Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) та його тривалого спостереження також розширили уявлення про взаємозв'язок між інтенсивністю глікемічного контролю, тривалістю ЦД2 та серцево-судинними наслідками. Водночас результати STENO-2 продемонстрували особливе значення раннього комплексного багатофакторного втручання, спрямованого не лише на глікемію, але й на артеріальний тиск, ліпідний обмін та інші модифіковані фактори

серцево-судинного ризику. Після тривалого спостереження така стратегія асоціювалася зі значним зниженням серцево-судинної та загальної смертності, а через 21,2 року з приростом очікуваної тривалості життя - приблизно на 7,9 року.

Сукупність цих даних стала основою формування концепції «метаболічної пам'яті» (або «ефекту успадкування»), основний висновок якої полягає в тому, що раннє досягнення належного глікемічного контролю може забезпечувати довготривале зниження ризику діабетичних ускладнень навіть після того, як відмінності у рівнях HbA1c між групами зникають. Останнє підкреслює принципову важливість своєчасної інтенсифікації лікування ЦД2 ще до формування незворотних судинних ускладнень.

Переконливим підтвердженням цієї концепції стали результати довгострокового спостереження за когортою UKPDS. Аналіз даних, накопичених протягом періоду до 44 років, продемонстрував збереження переваг раннього інтенсивного глікемічного контролю із застосуванням ПСС/інсуліну порівняно з традиційною стратегією. Встановлене зниження відносного ризику будь-яких кінцевих точок, пов'язаних із діабетом, на 10 %, інфаркту міокарда на 15 %, мікросудинних захворювань - на 26 %, а загальної смертності - на 11 %. Таким чином, довготривалі результати UKPDS підтвердили стійкість ефекту спадковості (успадкування) та фундаментальне значення раннього ефективного глікемічного контролю.

Отже, історія ПСС - це не лише послідовність створення нових поколінь цукрознижувальних препаратів, але й важливий етап розвитку сучасної концепції лікування ЦД2. На шляху від випадкового виявлення гіпоглікемічної дії сірковмісних сполук до результатів багаторічних рандомізованих досліджень і спостережень підтверджено значний внесок ПСС у формуванні уявлень про необхідність раннього глікемічного контролю, профілактику мікросудинних ускладнень та феномен метаболічної пам'яті.

4.2. Механізми дії

У базових фізіологічних умовах вивільнення інсуліну з β-клітин вважається мінімальним, а β-клітинна мембрана залишається гіперполяризованою. При входженні глюкози в панкреатичні β-клітини через транспортер глюкози GLUT2 починається каскад подій, який врешті-решт призводить до підвищення секреції інсуліну, включаючи метаболізм внутрішньоклітинного поглинання глюкози, збільшення рівнів внутрішньоклітинного АТФ, інгібування АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів, деполяризацію мембрани β-клітини, надходження Ca^{2+} через відкриття потенціал-залежних Ca^{2+} каналів і підвищення цитозольного Ca^{2+}, що стимулює екзоцитоз інсулін-вмісних секреторних гранул. ПСС, зв'язуючись з підодиницею рецептора сульфонілсечовини (SUR) каналу K_{ATP}, також викликають закриття каналу та деполяризацію мембрани, незалежно від внутрішньоклітинного надходження глюкози, супроводжуючи подібну каскаду внутрішньоклітинних подій до секреції інсуліну.

Канал K_{ATP} є гетеро-октамерним комплексом двох різних типів білкових підодиниць, включаючи внутрішньо-випрямляючий канал K^+ (Kir6.x: Kir6.1, Kir6.2) та SUR (SUR1, SUR2A, SUR2B). Канали K_{ATP} з різним складом підодиниць також зустрічаються в серцевому, скелетному та гладкому м'язі. Відкриття каналів K_{ATP} у відповідь на метаболічний стрес призводить до інгібування електричної активності в усіх цих тканинах. В основному Kir6.2 служить як підодиниця, що асоціюється з SUR1 у підшлункових β-клітинах та з SUR2A в кардіоміоцитах і скелетних м'язах, в той час як Kir6.1 асоціюється з SUR2B у судинному гладкому м'язі. Ця варіація в складі підодиниць каналу K_{ATP} пояснює різні метаболічні чутливості до ліків каналів K_{ATP} у різних клітинах. ПСС (тобтотолбутамід, гліклазид, глімепірид) закривають канали K_{ATP} шляхом зв'язування з високою афінністю до SUR і також взаємодіють з Kir6.2, але з низькою афінністю.

Слід зазначити, що ПСС класифікуються як один клас ліків, однак вони суттєво відрізняються за індивідуальною специфічністю підтипу SUR та

афінністю, що визначає їх ризик гіпоглікемії та впливи на ішемічне прекондиціонуівння. Отже, індивідуальний ПСС виявляє різну селективність до рецепторів SUR1 (β тип клітин), SUR2A (міокардіальні) та SUR2B (судинні гладком'язові). Гліклазид і гліпізид специфічно зв'язуються та блокують канали, що містять SUR1 (β тип клітин), але не SUR2 (серцеві, гладком'язові типи), тоді як глібенкламід і глімепірид можуть неспецифічно зв'язуватися та блокувати обидва типи каналів, що містять SUR1 і SUR2. Відповідно, як глімепірид, так і глібенкламід мають потенціал для медіації ефектів як на рівні серця, так і гладеньких м'язів. Однак лише глібенкламід має характеристики, які скасовують ішемічну преумовленість, кардіопротекторне явище, що обмежує ішемічне ушкодження або розмір інфаркту після повторних епізодів ішемії і блокування кардіоміоцитарних каналів K_{ATP} (рис. 4.1).

Різна селективність для SUR1 (β-клітинний тип), SUR2A (міокардіальний) та SUR2B (судинний гладенький м'яз) рецепторів, що експресуються окремими ПСС. Гліклазид і гліпізид специфічно зв'язуються та блокують канали, що містять SUR1 (β-клітинний тип), але не SUR2 (серцевий, гладеньком'язовий типи). Глібенкламід (скасовує ішемічну преумовленість, блокуючи кардіоміоцитарні канали K_{ATP}) і глімепірид (не має ефекту на кардіоміоцитарні канали K_{ATP} або ішемічну преумовленість) можуть неспецифічно зв'язуватися та блокувати обидва типи каналів, що містять SUR1 і SUR2, і мають потенціал для медіації ефектів як на рівні серця, так і гладеньких м'язів.

ПСС також інгібують секрецію глюкагону з панкреатичних α-клітин шляхом прямого стимулювання вивільнення соматостатину через подібний механізм, а також з паракринним ефектом підвищення секреції інсуліну. Таким чином, вони забезпечують глікемічний контроль, збільшуючи вивільнення інсуліну, зменшуючи печінковий вивід глюкози через зменшення вивільнення глюкагону та зменшуючи печінкове всмоктування і метаболічну швидкість очищення інсуліну.

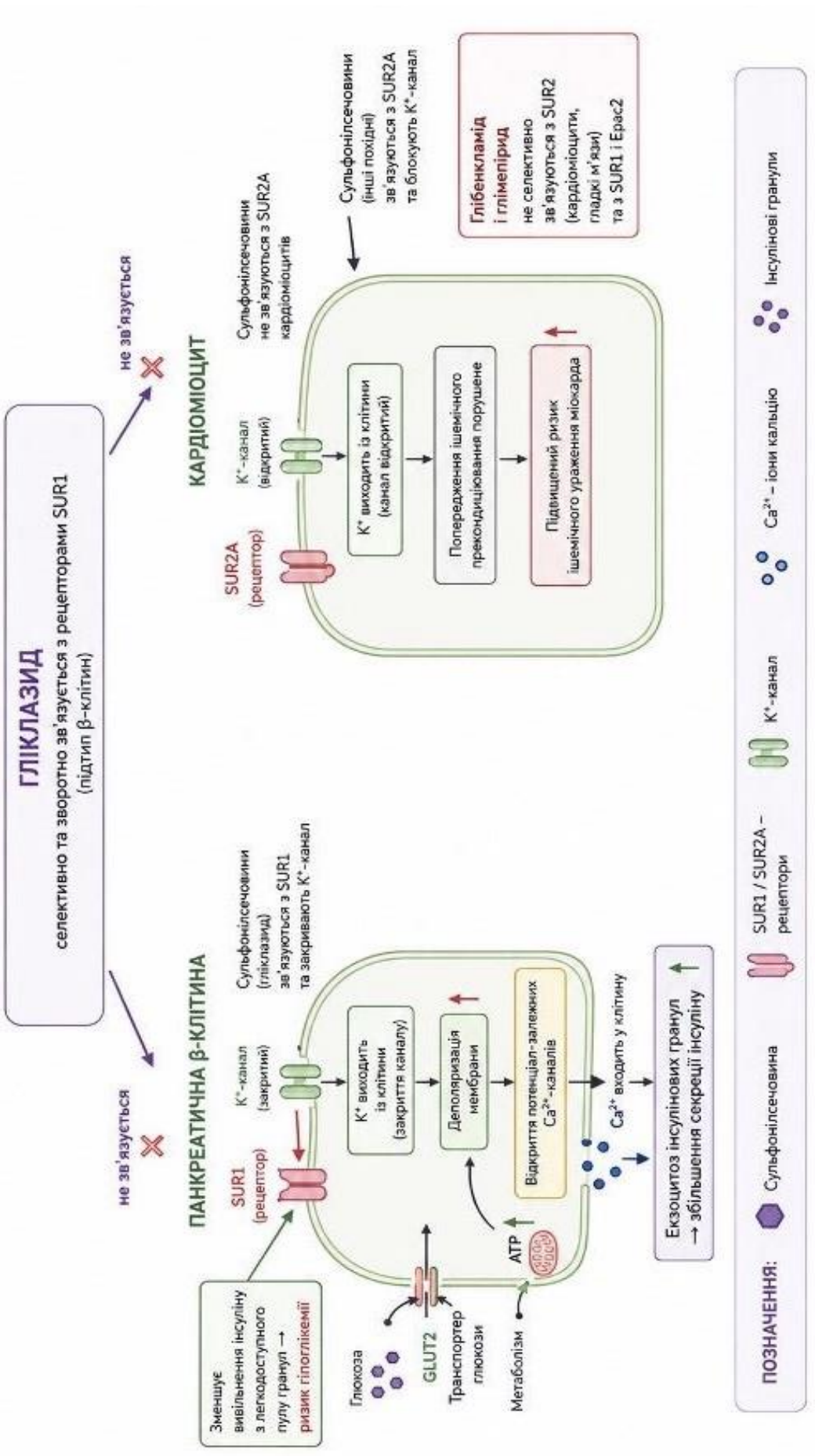


Рисунок 4.1. Механізм дії сульфанілсечовини на підшлункові β-клітини та кардіоміоцити

Таблиця 4.1.

Класифікація препаратів сульфанілсечовини.

	Ієрархія розвитку		**Тривалість дії**		
	Звичайні	*Новіша генерація*	*Коротка*	*Середня*	*Довга*
ПСС першого покоління					
Толбутамід	+		+		
Хлорпропамід	+				
					+
ПСС другого покоління					
Гліпізид	+			+	
Гліквідон	+			+	
Глібенкламід (Глібурид)	+				+
Гліклазид		+		+	
ПСС третього покоління					
Глімепірид		+			+
Гліклазид модифікованого вивільнення (MR)		+			+
Гліаізид MR/подовженого вивільнення (XL)		+			+

4.3. Місце препаратів сульфонілсечовини у лікуванні цукрового діабету 2 типу

ПСС залишаються важливою групою цукрознижувальних засобів у лікуванні ЦД2 завдяки вираженій ефективності, доступності та багаторічному досвіду клінічного застосування. Незважаючи на появу інноваційних класів препаратів, ПСС продовжують зберігати своє значення в індивідуалізованій фармакотерапії, особливо для пацієнтів без виражених серцево-ниркових показань до призначення інших класів лікарських засобів.

Однією з головних переваг препаратів сульфонілсечовини є їх висока гіпоглікемічна ефективність. У середньому вони забезпечують зниження рівня

HbA1c на 1,0-1,5 %, що є сумісним із метформіном та арГПП-1 і перевищує середній ефект іНЗКТГ-2 (0,5-1,0%) та інгібіторів ДПП-4 (0,4-0,9 %). Така ефективність дозволяє використовувати ПСС як дієвий компонент комбінованої цукрознижувальної терапії.

В сучасній практиці препарати сульфонілсечовини переважно застосовують як другорядні для пацієнтів, у яких модифікація способу життя та терапія метформіном не забезпечують досягнення індивідуальних цільових показників глікемічного контролю. Особливо доцільне їх використання при початково підвищеному рівні HbA1c, коли необхідне швидке та достатньо виражене зниження глікемії.

ПСС також широко використовують у складі подвійної та потрійної комбінованої терапії разом із метформіном, іНЗКТГ-2, інгібіторами ДПП-4, тіазолідиндіонами або іншими цукрознижувальними препаратами, що дозволяє посилити глікемічний контроль за умови індивідуального підбору лікування.

Препарати цієї групи не є однорідними за своїми фармакологічними властивостями. Вони відрізняються селективністю до рецепторів, тривалістю дії, ризиком розвитку гіпоглікемії, впливом на масу тіла та переносимістю. Саме тому вибір конкретного препарату має ґрунтуватися не лише на його цукрознижувальному ефекті, але й на профілі безпеки для конкретного пацієнта.

4.4. Гліклазид MR: фармакологічні особливості та переваги

Гліклазид MR (modified release) - форма гліклазиду з модифікованим вивільненням; створена на основі гідрофільної матриці, яка забезпечує поступове вивільнення діючої речовини та ефективний глікемічний контроль протягом 24 годин (рис. 4.2). Препарат застосовують один раз на добу в дозі 30–120 мг, що є зручнішим порівняно зі звичайною формою гліклазиду (80–320 мг/добу в один або декілька прийомів залежно від дози).

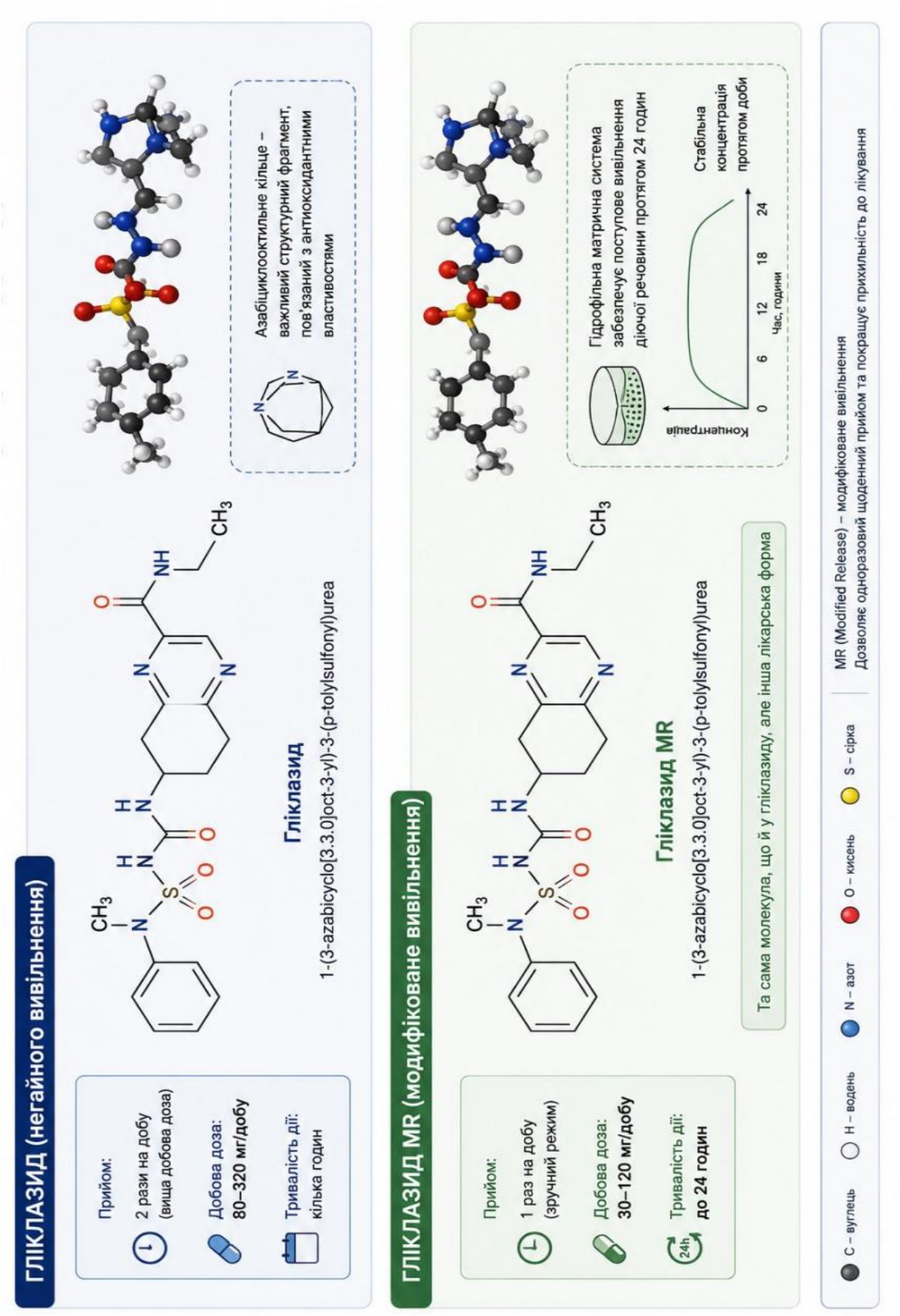


Рисунок 4.2. Молекулярні структури різних форм гліклазиду

Таблетка гліклазиду MR 60 мг може бути розділена на дві рівні частини, що забезпечує можливість гнучкого титрування дози зі збереженням одноразового режиму прийому. Простота дозування є важливою перевагою тривалої терапії та може сприяти кращій прихильності пацієнтів до лікування.

Гліклазид MR характеризується високою цукрознижувальною ефективністю та може застосовуватися як у монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами. Серед препаратів сульфонілсечовини він вирізняється селективністю до панкреатичних SUR1-рецепторів, оборотним характером зв'язування, відносно низьким ризиком гіпоглікемії та сприятливим профілем серцево-судинної безпеки.

Гліклазид переважно зв'язується з регуляторною субодиницею SUR1 АТФ-залежних калієвих каналів (K_ATP) β-клітин підшлункової залози. Закриття K_ATP-каналів зменшує вихід K^+ із клітини, спричиняє деполяризацію мембрани та відкриття потенціалзалежних Ca^{2+}-каналів. Надходження Ca^{2+} у β-клітину запускає екзоцитоз інсулінових гранул і збільшення секреції інсуліну. Важливою особливістю гліклазиду є переважна селективність до SUR1 та значно нижча афінність до екстрапанкреатичних рецепторів SUR2A, локалізованих переважно в кардіоміоцитах, і SUR2B, представлених у гладеньких м'язах судин.

Гліклазид також сприяє відновленню ранньої фази секреції інсуліну у відповідь на прийом їжі, яка порушується вже на початкових етапах ЦД2. Такий характер дії сприяє ефективнішому контролю постпрандіальної глікемії.

Особливістю хімічної структури гліклазиду є наявність азабіциклооктильного кільця (рис. 4.2), з яким пов'язують йогоантиоксидантні властивості. Це відрізняє гліклазид від більшості інших представників сульфонілсечовини.

Оксидативний стрес є важливою ланкою патогенезу судинних ускладнень цукрового діабету. Надмірне утворення активних форм кисню, мітохондріальна дисфункція та утворення кінцевих продуктів глікації сприяють ендотеліальній дисфункції, ушкодженню β-клітин і прогресуванню мікро- та макросудинних змін.

В експериментальних і клінічних дослідженнях для гліклазиду описані зменшення оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів, пригнічення окиснення ЛПНЩ, підвищення антиоксидантної активності плазми, покращення NO-залежної вазодилатації та зменшення реактивності тромбоцитів. Потенційна антиоксидантна дія гліклазиду може також сприяти захисту β-клітин від глюкозотоксичності, мітохондріального стресу та апоптозу. Водночас ці властивості доцільно розглядати як додаткові плейотропні ефекти, а не як доведений незалежний механізм профілактики серцево-судинних ускладнень.

Результати власного дослідження

Під нашим наглядом знаходились група пацієнтів з ЦД2 - 40 осіб (26 жінок та 14 чоловіків) віком від 42 до 68 років, які протягом 24 тижнів отримували препарат Гліклазид MR в дозі від 90 до 120 мг на добу. Всі учасники дослідження перебували в порівнянних умовах амбулаторного спостереження. Для оцінки ефективності терапії аналізували динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також ІМТ. Результати наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Динміка показників вугоеводного та ліпідного обмінів на тлі лікування препаратом Гліклазид MR.

Показник	**До лікування**	**Після 24 тижнів лікування**
HbA1c, %	8,67 ± 0,89	7,20 ± 0,63*
Глікемія натще, ммоль/л	9,20 ± 1,36	7,14 ± 0,75*
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	11,35 ± 1,44	8,38 ± 1,03*
Загальний холестерин, ммоль/л	6,64 ± 0,80	5,20 ± 0,40*
Тригліцериди, ммоль/л	2,70 ± 0,60	1,80 ± 0,40*
β-ліпопротеїди	84,78 ± 4,20	62,40 ± 1,20*
ІМТ, кг/м²	32,80 ± 0,10	30,67 ± 0,20*

* p <0,05 порівняно з показниками до лікування.

За результатами 24-тижневої терапії гліклазидом MR встановлене статистично значуще покращення показників вуглеводного та ліпідного обміну, а також зниження індексу маси тіла ($p < 0,05$). Терапія загалом характеризувалася задовільною переносимістю, але водночас при застосуванні гліклазиду MR у частини пацієнтів спостерігалися легкі гіпоглікемічні стани.

Гіпоглікемія є характерним клас-специфічним небажаним ефектом препаратів сульфонілсечовини. Проте її ризик суттєво відрізняється між окремими представниками групи. Для гліклазиду MR характерний нижчий ризик гіпоглікемії порівняно з глібенкламідом та деякими іншими препаратами сульфонілсечовини. Цьому сприяють оборотна взаємодія із SUR1, особливості стимуляції секреції інсуліну та поступове вивільнення препарату з лікарської форми MR.

Додаткове значення може мати особливість взаємодії гліклазиду з Epac2 (exchange protein directly activated by cAMP 2) - білком, який бере участь у регуляції екзоцитозу інсулінових гранул. На відміну від деяких інших препаратів сульфонілсечовини гліклазид не характеризується вираженою активацією Epac2, що розглядається як один із потенційних механізмів менш надмірної стимуляції секреції інсуліну.

Разом із тим ризик гіпоглікемії при застосуванні гліклазиду зберігається та підвищується при пропуску прийому їжі, недостатньому харчуванні, значному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю, порушенні функції нирок або печінки та неадекватному підборі дози.

Селективність гліклазиду щодо панкреатичних SUR1 має значення для його серцево-судинного профілю. АТФ-залежні калієві канали кардіоміоцитів містять переважно субодиниці SUR2A і беруть участь у механізмах адаптації міокарда до ішемії.

На відміну від менш селективних препаратів сульфонілсечовини гліклазид має низьку афінність до SUR2A/SUR2B і тому меншою мірою впливає на екстрапанкреатичні K_ATP-канали. Це є одним із фармакологічних обґрунтувань його сприятливого профілю щодо серцево-судинної безпеки.

Важливі клінічні дані щодо гліклазиду MR отримані в дослідженні ADVANCE, в якому стратегія інтенсивного глікемічного контролю на його основі забезпечувала досягнення середнього HbA1c близько 6,5 % і супроводжувалася зниженням частоти комбінованих мікро- та макросудинних подій, переважно за рахунок зменшення ризику нефропатії.

Водночас гліклазид доцільно характеризувати як препарат зі сприятливим профілем серцево-судинної безпеки, а не як засіб із доведеною специфічною кардіопротекторною дією. На відміну відіНЗКТГ-2 та окремих арГПП-1, для нього не встановлено незалежного від глікемічного контролю зниження серцево-судинного ризику.

Прогресуюче зниження функціональної активності β-клітин є закономірною складовою перебігу ЦД2 та однією з причин поступової втрати ефективності цукрознижувальної терапії.

Оборотне зв’язування гліклазиду із SUR1, відновлення ранньої фази секреції інсуліну та потенційні антиоксидантні й антиапоптотичні властивості можуть сприяти менш вираженій надмірній стимуляції β-клітин. У низці досліджень застосування гліклазиду асоціювалося з більш тривалим збереженням глікемічної відповіді порівняно з окремими іншими ПСС.

Однак ці дані не дають підстав стверджувати, що гліклазид здатний повністю запобігати прогресуючій β-клітинній дисфункції або вторинній потребі в інсулінотерапії. Коректніше говорити про потенційно сприятливий профіль щодо тривалості глікемічного контролю.

Гліклазид MR вважається винятком серед класу ПСС, оскільки він не сприяє більшому збільшенню ваги, ніж інгібітори ДПП-4. У дослідженні ADVANCE не зафіксовано збільшення ваги з гліклазидом МР (0,1 кг) за 5-річний період, тоді як дані з TOSCA. IT показали помірне збільшення ваги (менше 2 кг в середньому) в обох групах піоглітазону та гліклазиду. Насправді, вплив гліклазиду на вагу вважався навіть більш корисним під час коротких періодів лікування, ніж під час тривалих, як показано в дослідженні EASYDia - зниження

ваги на 0,9–2,2 кг пацієнтами з початковим ІМТ ≥ 25 кг/м2) за 6-місячний період та в дослідженні DIA-RAMADAN - середнє зниження ваги на 0,5 кг за 14–18-тижневий період.

4.5. Використання гліклазиду в спеціальних популяціях. Пацієнти з захворюваннями нирок або печінки, літні пацієнти

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Порушення функції нирок є важливим фактором ризику гіпоглікемії при застосуванні препаратів сульфонілсечовини, тому вибір препарату та його дози потребує індивідуального підходу. Серед представників цього класу гліклазид MR має відносно сприятливий профіль безпеки у пацієнтів із легким та помірним зниженням функції нирок.

Гліклазид майже повністю метаболізується в печінці, а із сечею виводяться переважно його метаболіти; частка не зміненого препарату в сечі є незначною. Більшість метаболітів не має вираженої цукрознижувальної активності. Ця фармакокінетична особливість зменшує ризик накопичення активної речовини при помірному порушенні функції нирок і частково пояснює нижчий ризик пролонгованої гіпоглікемії порівняно з деякими іншими препаратами сульфонілсечовини.

У дослідженні GUIDE гліклазид MR забезпечував глікемічний контроль, співставний із глімепіридом, але характеризувався нижчою частотою підтверджених гіпоглікемічних епізодів. Це має особливе значення для пацієнтів із порушенням функції нирок, в яких ризик гіпоглікемії загалом підвищений.

Важливі дані щодо ниркових наслідків отримані в дослідженні ADVANCE. Стратегія інтенсивного глікемічного контролю на основі гліклазиду MR асоціювалася зі зниженням частоти нової або прогресуючої нефропатії та розвитку макроальбумінурії. Подальше спостереження ADVANCE-ON продемонструвало збереження певних переваг щодо термінальної стадії захворювання нирок. Водночас ці результати слід трактувати як ефект стратегії

інтенсивного глікемічного контролю, а не як доказ прямої нефропротекторної дії гліклазиду.

При легкому та помірному порушенні функції нирок гліклазид MR може застосовуватися за умови обережного підбору дози та регулярного контролю глікемії. Особливої обережності потребують пацієнти літнього віку, особи з нерегулярним харчуванням та пацієнти з прогресуючим зниженням ШКФ.

При тяжкій нирковій недостатності застосування гліклазиду MR не рекомендується/протипоказане відповідно до конкретної інструкції препарату через суттєве підвищення ризику гіпоглікемії; в таких пацієнтів перевагу надають іншим терапевтичним стратегіям, зокрема інсулінотерапії.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Оскільки гліклазид та інші препарати сульфонілсечовини метаболізуються переважно в печінці, порушення її функції може змінювати їх метаболізм і підвищувати ризик гіпоглікемії. Додатковими чинниками ризику є зниження печінкового глюконеогенезу, недостатнє харчування та супутнє вживання алкоголю.

При легкому та помірному порушенні функції печінки гліклазид слід застосовувати з обережністю, починаючи з мінімальної ефективної дози та проводячи ретельний моніторинг глікемії. Необхідність подальшого титрування визначають індивідуально залежно від глікемічної відповіді та переносимості лікування.

При тяжкій печінковій недостатності застосування гліклазиду MR протипоказане через непередбачуваність фармакокінетики та високий ризик тривалої гіпоглікемії. В таких пацієнтів за необхідності цукрознижувальної терапії перевагу зазвичай надають препаратам із більш передбачуваним профілем або інсуліну.

Пацієнти літнього та старечого віку.

Пацієнти літнього та старечого віку з ЦД2 мають підвищений ризик розвитку гіпоглікемії та її несприятливих наслідків. Цьому сприяють вікове

зниження функції нирок і печінки, мультиморбідність, поліфармакотерапія, нерегулярне або недостатнє харчування, когнітивні порушення та синдром старечої астенії.

В цій популяції гіпоглікемія має особливе клінічне значення, оскільки тяжкі та повторні епізоди можуть супроводжуватися падіннями і травмами, погіршенням когнітивних функцій, зниженням функціональної незалежності та підвищенням ризику серцево-судинних подій. Тому при виборі цукрознижувальної терапії необхідно уникати надмірно інтенсивного глікемічного контролю та встановлювати індивідуальні цільові рівні HbA1c з урахуванням функціонального стану, супутніх захворювань і очікуваної тривалості життя.

Серед препаратів сульфонілсечовини гліклазид MR характеризується відносно низьким ризиком гіпоглікемії та може розглядатися як один із найбільш бажаних препаратів для пацієнтів старшого віку за наявності показань до застосування ПСС. Перевагами є поступове модифіковане вивільнення, одноразовий прийом протягом доби та можливість поступового титрування дози.

Ефективність гліклазиду MR у пацієнтів старшого віку підтверджена клінічними дослідженнями. Зокрема, в дослідженні GUIDE у підгрупі пацієнтів віком понад 65 років застосування гліклазиду MR забезпечувало виражене покращення глікемічного контролю: середній рівень HbA1c протягом 27 тижнів знизився приблизно з 8,4 до 7,2 %. Дані триваліших спостережень також свідчать про можливість ефективного застосування гліклазиду MR у монотерапії та в складі комбінованої терапії в осіб літнього віку.

Водночас вік сам по собі не усуває ризику гіпоглікемії, тому лікування доцільно розпочинати з мінімальної ефективної дози з подальшим обережним титруванням. Особливої уваги потребують пацієнти зі зниженою функцією нирок, недостатнім харчуванням, низькою масою тіла, когнітивними порушеннями або високим ризиком падінь.

Застосування гліклазиду MR під час посту в Рамадан.

Дотримання посту в Рамадан може суттєво змінювати звичний режим харчування, фізичної активності та прийому лікарських засобів пацієнтами з ЦД2. Тривалі періоди утримання від їжі та рідини підвищують ризик гіпоглікемії, гіперглікемії, дегідратації та метаболічної декомпенсації. Тому рішення щодо посту має прийматися індивідуально після попередньої оцінки ризику та відповідної корекції цукрознижувальної терапії.

Особливої уваги потребують препарати сульфонілсечовини через їх здатність стимулювати секрецію інсуліну та потенційно спричиняти гіпоглікемію. Водночас ризик суттєво відрізняється між окремими препаратами класу. Гліклазид MR характеризується одним із найбільш сприятливих профілів безпеки серед препаратів сульфонілсечовини і може застосовуватися для лікування ретельно відібраних пацієнтів з ЦД2, які планують дотримуватися посту.

У дослідженні STEADFAST у пацієнтів, які отримували метформін у комбінації з гліклазидом або вілдагліптином, частота гіпоглікемічних епізодів під час Рамадану була низькою та співставною між групами. Терапія гліклазидом також забезпечувала збереження належного глікемічного контролю без клінічно значущого збільшення маси тіла.

Важливі дані отримані у міжнародному спостережному дослідженні DIA-RAMADAN, яке включало 1214 пацієнтів із ЦД2 з дев’яти країн. Гліклазид MR застосовували як у монотерапії, так і в комбінації з іншими пероральними цукрознижувальними засобами. Протягом періоду спостереження не зареєстровано випадків тяжкої гіпоглікемії, а частота симптоматичних гіпоглікемічних епізодів залишалася низькою. Одночасно спостерігалося помірне покращення метаболічних показників: HbA1c знизився приблизно на 0,3 %, глікемія натще на 9,7 мг/дл (≈0,54 ммоль/л), а маса тіла - у середньому на 0,5 кг.

При застосуванні гліклазиду MR один раз на добу під час Рамадану час прийому препарату зазвичай переносять на іфтар - основний вечірній прийом їжі після завершення денного посту. Необхідність зміни дози визначають індивідуально з урахуванням вихідного глікемічного контролю, ризику гіпоглікемії, тривалості посту, функції нирок, характеру харчування та супутньої терапії.

Важливо, що навіть за сприятливого профілю гліклазиду MR пост не може вважатися однаково безпечним для всіх пацієнтів ізЦД2. Перед Рамаданом необхідні стратифікація ризику, навчання пацієнта самоконтролю глікемії та визначення ситуацій, коли пост необхідно негайно припинити, зокрема при розвитку гіпоглікемії або вираженої гіперглікемії.

Застосування гліклазиду при моногенному діабеті.

Окреме місце препарати сульфонілсечовини посідають у лікуванні деяких форм моногенного діабету (MODY - maturity-onset diabetes of the young). Особливо висока чутливість до препаратів цієї групи характерна для пацієнтів із патогенними варіантами генів HNF1A (MODY3) та HNF4A (MODY1).

Порушення функції HNF1A та HNF4A призводить переважно до дефекта секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, тоді як виражена IP, характерна для ЦД2, зазвичай не є провідним патогенетичним механізмом. Цим значною мірою пояснюється підвищена чутливість пацієнтів із HNF-MODY до препаратів сульфонілсечовини.

У пацієнтів з HNF1A-MODY цукрознижувальна відповідь на препарати сульфонілсечовини може бути суттєво більш вираженою, ніж на метформін, а також більшою порівняно з пацієнтами з ЦД2. У фармакогенетичних дослідженнях продемонстровано приблизно 5-разово вищу відповідь на сульфонілсечовині порівняно з метформіном у пацієнтів із HNF1A-MODY. Тому при генетично підтвердженому HNF1A-MODY або HNF4A-MODY препарати сульфонілсечовини можуть розглядатися як терапія першого вибору. В частини пацієнтів їх висока ефективність дозволяє досягти належного глікемічного

контролю при застосуванні відносно низьких доз і навіть здійснити перехід з інсулінотерапії на пероральну цукрознижувальну терапію.

Одним із препаратів, що можуть застосовуватися для таких пацієнтів, є гліклазид. Враховуючи високу чутливість до сульфонілсечовини при HNF-MODY, лікування доцільно розпочинати з низьких доз із подальшим поступовим титруванням під контролем глікемії. Такий підхід дозволяє досягти необхідного терапевтичного ефекту та мінімізувати ризик гіпоглікемії.

Застосування ПСС при HNF-MODY є одним з найбільш показових прикладів фармакогенетично обґрунтованої персоналізованої фармакотерапії, коли встановлення молекулярно-генетичного діагнозу безпосередньо впливає на вибір оптимального цукрознижувального препарату.

4.6. Значення раннього глікемічного контролю

Незважаючи на суттєве розширення можливостей фармакотерапії ЦД2 та появу нових класів цукрознижувальних препаратів, досягнення і тривале підтримання індивідуальних цільових показників глікемії залишається одним із ключових завдань лікування.

Хронічна гіперглікемія є важливим фактором розвитку та прогресування мікро- і макросудинних ускладнень діабету. Тому принципове значення має не лише ступінь зниження HbA1c, але й час досягнення належного глікемічного контролю після встановлення діагнозу.

Раннє досягнення індивідуального цільового рівня HbA1c асоціюється зі сприятливішим довгостроковим прогнозом. Тривалий якісний контроль глікемії зменшує ризик розвитку мікросудинних ускладнень, а його переваги можуть зберігатися протягом багатьох років. Цей феномен отримав назву «метаболічної пам’яті» або «ефекту спадщини».

Особливого значення набуває запобігання терапевтичній інерції - невиправданому відтермінуванню інтенсифікації лікування у пацієнтів, які не

досягають індивідуального цільового рівня HbA1c. Якщо монотерапія не забезпечує необхідного контролю глікемії, лікування слід своєчасно інтенсифікувати. Для пацієнтів зі значним перевищенням індивідуальної цілі HbA1c доцільним може бути раннє застосування комбінованої цукрознижувальної терапії.

Водночас сучасний підхід до лікування ЦД2 виходить за межі концепції, орієнтованої виключно на рівень глікемії. Глікемічний контроль та органопротекція є взаємодоповнювальними складовими комплексної терапії. Вибір лікарських засобів має враховувати не лише їх здатність знижувати HbA1c, але й ризик гіпоглікемії, вплив на масу тіла, функцію нирок, наявність атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та інші індивідуальні характеристики пацієнта.

Для пацієнтів з високим серцево-судинним або нирковим ризиком важливого значення набувають препарати з доведеними кардіо- та нефропротекторними властивостями, зокрема іНЗКТГ-2 та арГПП-1 за наявності відповідних показань. Водночас необхідність органопротекції не скасовує важливості своєчасного досягнення індивідуальних глікемічних цілей.

У цьому контексті гліклазид MR зберігає клінічне значення як ефективний представник ПСС. Він характеризується вираженою цукрознижувальною активністю, відносно низьким ризиком гіпоглікемії серед препаратів класу, сприятливим профілем серцево-судинної безпеки та зручністю застосування один раз на добу.

Гліклазид MR може використовуватися як самостійно, так і в складі комбінованої цукрознижувальної терапії. Вибір препарату повинен бути індивідуалізованим та враховувати ступінь гіперглікемії, цільовий HbA1c, ризик гіпоглікемії, вік, функцію нирок і печінки, супутні захворювання, попередню терапію та індивідуальні потреби пацієнта.

Отже, ранній та стійкий глікемічний контроль залишається одним із фундаментальних принципів лікування ЦД2. Своєчасна інтенсифікація

фармакотерапії, уникнення терапевтичної інерції та поєднання контролю глікемії з кардіоренальною протекцією формують основу сучасного персоналізованого підходу до лікування. Гліклазид MR завдяки поєднанню високої цукрознижувальної ефективності, відносно низького ризику гіпоглікемії та зручного режиму дозування залишається одним із раціональних варіантів терапії щодо відповідно відібраних пацієнтів.

4.7. Сучасне місце гліклазиду MR та можливості комбінованої терапії

У 2025 році ВООЗ оновила Модельний перелік основних лікарських засобів, розширивши можливості фармакотерапії ЦД2, зокрема за рахунок включення арГПП-1 для визначених груп пацієнтів. Водночас гліклазид продовжує залишатися у переліку основних лікарських засобів ВООЗ, що відображає збереження його значення як ефективного та доступного засобу контролю глікемії.

Сучасний підхід до лікування ЦД2 передбачає персоналізований вибір цукрознижувальної терапії з урахуванням ступеня гіперглікемії, ризику гіпоглікемії, маси тіла, віку, функції нирок, наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та інших коморбідних станів. Тому препарати сульфонілсечовини слід розглядати не ізольовано, а як один із можливих компонентів комплексної цукрознижувальної терапії.

Гліклазид MR посідає особливе місце серед препаратів сульфонілсечовини завдяки високій цукрознижувальній ефективності, модифікованому вивільненню, одноразовому режиму прийому, відносно низькому ризику гіпоглікемії та сприятливому профілю серцево-судинної безпеки. Його застосування доцільне для пацієнтів, щодо яких пріоритетом є ефективне досягнення індивідуального цільового рівня HbA1c.

Важливим принципом сучасного лікування ЦД2 є своєчасна інтенсифікація терапії. Якщо вихідний рівень HbA1c суттєво перевищує

індивідуальну терапевтичну ціль, монотерапії може бути недостатньо для швидкого досягнення належного глікемічного контролю. При перевищенні індивідуального цільового HbA1c приблизно на 1,5-2,0% доцільно розглядати початкову комбіновану терапію двома цукрознижувальними препаратами з комплементарними механізмами дії. Такий підхід дозволяє швидше досягти цільових показників глікемії та зменшити ризик терапевтичної інерції.

Одним із патофізіологічно обґрунтованих варіантів є поєднання гліклазиду MR та іНЗКТГ-2. Гліклазид MR стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, тоді як іНЗКТГ-2 знижують глікемію переважно інсулін-незалежним шляхом, зменшуючи реабсорбцію глюкози у проксимальних ниркових канальцях і збільшуючи її екскрецію із сечею.

Комплементарність цих механізмів дозволяє отримати додатковий цукрознижувальний ефект. Водночас іНЗКТГ-2 можуть сприяти зниженню маси тіла та артеріального тиску, а відповідним категоріям пацієнтів забезпечують доведені серцево-судинні та ниркові переваги.

4.8. Гліклазид MR та іНЗКТГ-2: дані реальної клінічної практики

Ефективність такої комбінації в умовах реальної клінічної практики оцінювали, зокрема, у міжнародному дослідженні ADD2Dia, до якого увійшли 537 пацієнтів із недостатньо контрольованим ЦД2 з п’яти країн.

Досліджувана популяція була типовою для повсякденної клінічної практики: середня тривалість ЦД2 становила близько 10 років, більшість пацієнтів мали надлишкову масу тіла або ожиріння, 69 % - артеріальну гіпертензію, 15 % - серцево-судинні захворювання, 7 % - хронічну хворобу нирок. На початок спостереження глікемічний контроль був незадовільним: середній HbA1c становив приблизно 8,7 %, у більшості пацієнтів він перевищував 8 %, а у значної частини - 9 %. Таким чином, це була популяція, яка потребувала активної інтенсифікації цукрознижувальної терапії.

Додавання іНЗКТГ-2 до терапії, що включала гліклазид MR, забезпечувало швидке та клінічно значуще покращення глікемічного контролю. Уже протягом перших 6 місяців спостерігалося зниження HbA1c приблизно на 1,0-1,2 %, а найбільший ефект відзначався в пацієнтів з найбільш вираженою вихідною декомпенсацією. При початковому HbA1c ≥9 % його зниження сягало приблизно 2,2 %.

Важливо, що досягнутий ефект зберігався під час тривалого спостереження. Це демонструє потенційну цінність поєднання препаратів із різними механізмами дії для пацієнтів, у яких попередня терапія не забезпечує досягнення індивідуальних глікемічних цілей.

Комбінація також характеризувалася сприятливим профілем щодо маси тіла: протягом спостереження відзначалося її помірне зниження, приблизно на 1,7 кг. Імовірно, цей результат значною мірою пов’язаний з ефектом іНЗКТГ-2 і демонструє можливість нівелювання потенційного збільшення маси тіла, характерного для терапії препаратами сульфонілсечовини.

Профіль безпеки також був сприятливим: частота зареєстрованих гіпоглікемічних епізодів була низькою, а тяжкі гіпоглікемії не становили суттєвої клінічної проблеми.

Дозозалежна цукрознижувальна ефективність.

Важливою властивістю гліклазиду MR є можливість поступового титрування дози відповідно до індивідуальної глікемічної відповіді. У клінічних спостереженнях збільшення дози препарату супроводжувалося додатковим зниженням глікемії, що дозволяє індивідуалізувати інтенсивність терапії. При цьому титрування має здійснюватися не лише з урахуванням ступеня гіперглікемії, але й ризику гіпоглікемії, віку пацієнта, характеру харчування, функції нирок та супутньої цукрознижувальної терапії.

Поєднання гліклазиду MR з іНЗКТГ-2 є фармакологічно обґрунтованою комбінацією препаратів із комплементарними механізмами дії. Гліклазид MR забезпечує ефективну стимуляцію секреції інсуліну, тоді як іНЗКТГ-2

реалізують інсулін-незалежне зниження глікемії та за наявності відповідних показань забезпечують додаткові кардіоренальні переваги. Така комбінація може бути особливо корисною для пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем, які потребують інтенсифікації лікування. Її потенційними перевагами є виражене та стійке зниження HbA1c, можливість сприятливого впливу на масу тіла та прийнятний ризик гіпоглікемії.

Сьогодні гліклазид MR зберігає своє значення в сучасній персоналізованій фармакотерапії ЦД2. Його застосування в комбінації з препаратами інших класів, зокрема іНЗКТГ-2, дозволяє поєднати ефективний глікемічний контроль із перевагами сучасної багатофакторної стратегії лікування.

РОЗДІЛ 5. МЕГЛІТИНІДИ

Паутіна О. І., Кривошапка О. В.

5.1. Загальна характеристика та місце серед пероральних цукрознижувальних засобів

Меглітиніди (глініди) належать до пероральних секретагогів інсуліну і представлені, насамперед, репаглінідом та натеглінідом. Їх фармакологічний ефект реалізується через стимуляцію секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози, однак за часовими характеристиками дії вони відрізняються від більш тривало діючих секретагогів. Швидкий початок і відносно коротка тривалість ефекту зумовлюють переважно прандіальний характер їхньої дії та визначають необхідність прийому в зв'язку з їжею.

Фармакологічною передумовою застосування цього класу є дисфункція β-клітин при ЦД2, одним із ранніх проявів якої може бути порушення швидкої інсулінової відповіді на надходження поживних речовин. Недостатність цієї відповіді сприяє формуванню постпрандіальної гіперглікемії. Тому короткочасна фармакологічна стимуляція секреції інсуліну була розроблена, насамперед, як спосіб обмеження підвищення глікемії після прийому їжі. Водночас такий ефект не слід ототожнювати з відновленням фізіологічної першої фази секреції інсуліну: меглітиніди залишаються прямими секретагогами, дія яких визначається фармакологічним впливом на секреторний апарат β-клітини. Швидка абсорбція та короткий період системної експозиції дають можливість синхронізувати секретагогічний ефект із прийомами їжі. Практичним наслідком цього є гнучкий прандіальний режим дозування: дозу приймають перед відповідним прийомом їжі, а за його пропуску пропускають і дозу препарату.

Така властивість може бути корисною за варіабельного режиму харчування, проте не усуває ризику гіпоглікемії, оскільки стимуляція секреції інсуліну меглітинідами не є строго глюкозозалежною.

Положення меглітинідів у фармакотерапії ЦД2 змінилося в міру переходу від переважно глюкозоцентричного підходу до стратегії, що враховує не лише ступінь зниження глікемії, а й ризик гіпоглікемії, вплив на масу тіла, серцево-судинні та ниркові наслідки, коморбідність, тягар лікування, його доступність і пріоритети пацієнта. Сучасні рекомендації надають перевагу препаратам із доведеними серцево-судинними та/або нирковими перевагами щодо пацієнтів, для яких такі властивості мають клінічне значення; меглітиніди подібної доказової бази щодо органопротекції не мають. Водночас вони належать до препаратів, застосування яких потребує врахування ризику гіпоглікемії.

Тому меглітиніди сьогодні доцільніше розглядати не як один із базових класів терапії ЦД2, а як короткодіючі прандіальні секретагоги, фармакологічні властивості яких можуть відповідати потребам окремих пацієнтів. Їх потенційне місце визначається характером глікемічного профілю, збереженням функціонального резерву β-клітин, режимом харчування, ризиком гіпоглікемії, супутніми захворюваннями, лікарськими взаємодіями та доступністю альтернативної терапії. Детальне розуміння цієї терапевтичної ніші потребує врахування механізму взаємодії меглітинідів із K_{ATP}-канальним комплексом β-клітини, що розглядається в наступному підрозділі.

5.2. Механізм дії меглітинідів

Молекулярною мішенню меглітинідів є АТФ-залежний калієвий канал (K_{ATP}) плазматичної мембрани β-клітини, який забезпечує функціональний зв'язок між метаболізмом глюкози, електричною активністю клітини та секрецією інсуліну. K_{ATP}-канал β-клітини утворений пороутворювальними субодиницями Kir6.2 та регуляторними субодиницями SUR1 (sulfonylurea receptor 1); саме SUR1 є основною фармакологічною мішенню меглітинідів у складі цього комплексу.

За фізіологічних умов підвищення концентрації глюкози та посилення її метаболізму у β-клітині збільшують співвідношення АТФ/АДФ. Це спричиняє

закриття K_{ATP}-каналів, зменшення виходу K^+ і деполяризацію плазматичної мембрани. Подальше відкриття потенціалкерованих Ca^{2+}-каналів збільшує надходження кальцію до цитоплазми; підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} запускає екзоцитоз інсуліновмісних секреторних гранул. У такий спосіб K_{ATP}-канальний комплекс перетворює метаболічний сигнал, пов'язаний із доступністю глюкози, на секреторну відповідь β-клітини. Меглітиніди втручаються в цей каскад на рівні K_{ATP}-каналу (рис. 5.1). Зв'язування препарату з регуляторною субодиницею SUR1 стабілізує закритий стан каналу без необхідності попереднього підвищення внутрішньоклітинного співвідношення АТФ/АДФ. Внаслідок цього виникають деполяризація мембрани, відкриття потенціалкерованих Ca^{2+}-каналів і Ca^{2+}-залежний екзоцитоз інсуліну. Отже, меглітиніди використовують кінцеву ефекторну ланку фізіологічного механізму глюкозостимульованої секреції, але ініціюють її фармакологічно на рівні регуляції K_{ATP}-каналу.

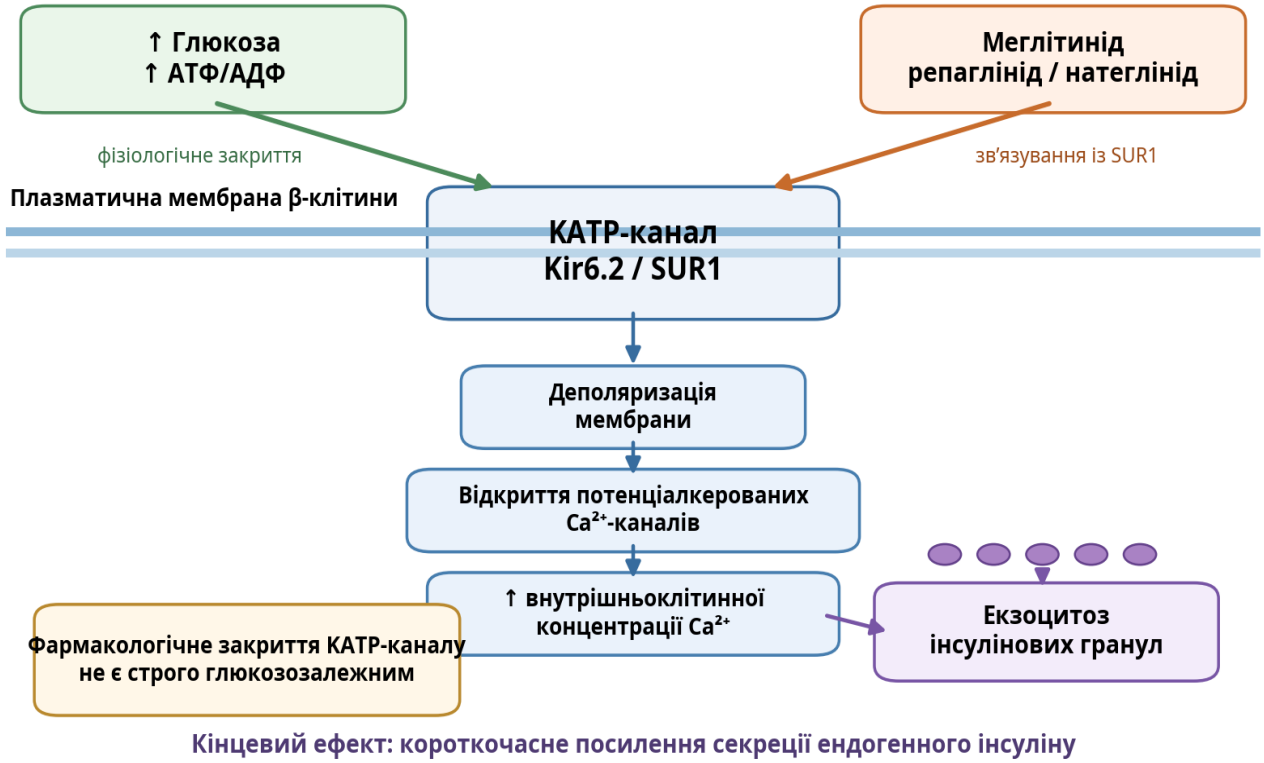


Рисунок 5.1. Молекулярний механізм стимуляції секреції інсуліну меглітинідами в β-клітинах підшлункової залози

Похідні сульфонілсечовини реалізують секретагогічну дію через той самий K_{ATP}/SUR1-комплекс, проте молекулярні детермінанти та кінетика взаємодії різних секретагогів із SUR1 не є ідентичними. Для меглітинідів характерні швидке виникнення та відносно коротка тривалість секретагогічного ефекту. Ці фармакодинамічні властивості у поєднанні з короткою системною експозицією препаратів визначають переважно прандіальний характер їхньої дії.

Порушення ранньої інсулінової відповіді є одним із компонентів дисфункції β-клітин при ЦД2 та сприяє надмірному підвищенню глікемії після прийому їжі. Швидкий секретагогічний ефект меглітинідів фармакологічно спрямований на цей компонент глікемічного профілю: підвищення секреції інсуліну припадає переважно на період надходження і всмоктування поживних речовин. Водночас цей ефект не слід трактувати як відновлення нормальної фізіологічної першої фази секреції інсуліну, оскільки він є наслідком прямої фармакологічної модуляції K_{ATP}-каналів.

Секретагогічну дію меглітинідів також некоректно визначати як строго глюкозозалежну. Фармакологічне закриття K_{ATP}-каналів через SUR1 не потребує підвищення внутрішньоклітинного АТФ, тому стимуляція секреції інсуліну принципово може зберігатися і за зниження концентрації глюкози. Менша тривалість секретагогічного впливу порівняно з довго діючими секретагогами визначається, насамперед, швидкою кінетикою дії та фармакокінетичними властивостями меглітинідів, а не абсолютною залежністю їх ефекту від поточного рівня глікемії.

Репаглінід і натеглінід реалізують основний цукрознижувальний ефект через K_{ATP}/SUR1-комплекс, однак не є фармакодинамічно тотожними. Відмінності хімічної структури, характеру взаємодії з SUR1 та кінетики секретагогічного ефекту разом із відмінностями фармакокінетики формують дещо різні часові профілі їх дії. Для натеглініду в експериментальних і ранніх клініко-фармакологічних дослідженнях описаний особливо швидкий початок і припинення стимуляції секреції інсуліну, тоді як репаглінід характеризується

вираженим короткочасним прандіальним секретагогічним ефектом. Клінічне значення цих відмінностей слід оцінювати разом із фармакокінетичними характеристиками препаратів, розглянутими в наступному підрозділі.

Переважна спрямованість меглітинідів на постпрандіальну глікемію є, таким чином, наслідком не окремого специфічного механізму дії, а поєднання фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей: швидкої модуляції K_{ATP}-каналів, короткочасної стимуляції β-клітин і нетривалої системної експозиції. Саме це відрізняє їх практичний профіль від секретагогів із тривалішою дією.

Механізм стимуляції секреції інсуліну водночас визначає принципове обмеження цього класу. Оскільки фармакологічне закриття K_{ATP}-каналів не є строго залежним від концентрації глюкози, секретагогічний ефект створює передумови для розвитку гіпоглікемії. Тому коротка тривалість дії меглітинідів зменшує тривалість секретагогічного навантаження, але не усуває властивого цьому механізму ризику; його клінічне значення та фактори, що модифікують ризик гіпоглікемії, розглядаються окремо в розділі, присвяченому безпеці.

5.3. Особливості фармакокінетики

Фармакокінетичний профіль меглітинідів значною мірою визначає особливості їх клінічного застосування. Для репаглініду та натеглініду характерні швидка абсорбція після перорального прийому та відносно коротка системна експозиція, що узгоджується з їх застосуванням як прандіальних секретагогів. Водночас подібність часових характеристик дії не означає фармакокінетичної тотожності цих препаратів. Відмінності шляхів біотрансформації та елімінації мають практичне значення при порушенні функції печінки і нирок, а також при оцінці потенційних лікарських взаємодій.

Після перорального застосування репаглінід швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, а максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно протягом першої години. Абсолютна біодоступність становить

близько 56%. Препарат характеризується високим ступенем зв'язування з білками плазми (>98%) та коротким періодом напіввиведення. Поєднання швидкого досягнення системної експозиції та її подальшого швидкого зниження створює фармакокінетичні передумови для застосування репаглініду безпосередньо у зв'язку з прийомами їжі. Такий профіль обмежує тривалість секретагогічного впливу між прийомами їжі, хоча, як зазначено вище, не усуває властивого прямим стимуляторам секреції інсуліну ризику гіпоглікемії.

Печінкова біотрансформація є основним шляхом кліренсу репаглініду. Фундаментальні дослідження метаболізму препарату встановили провідну участь ізоферментів CYP2C8 і CYP3A4, причому CYP2C8 має особливе значення для низки метаболічних перетворень репаглініду. Залежність системної експозиції від активності цих ферментів є клінічно важливою, оскільки їх інгібування або індукція можуть змінювати не лише концентрацію препарату у плазмі, але й інтенсивність та тривалість його секретагогічної дії.

Нові дані внесли уточнення в характеристику CYP2C8-залежного метаболізму репаглініду. Sharma та співавт. (2025) із застосуванням сучасних структурно-аналітичних методів показали, що продукт CYP2C8-залежного гідроксилювання, який у попередніх роботах описували як 3′-гідроксирепаглінід, фактично є 4′-гідроксирепаглінідом. Це уточнення не змінює сформованого уявлення про важливу роль CYP2C8 у біотрансформації препарату, однак має значення для коректної інтерпретації експериментальних і клініко-фармакологічних досліджень, у яких метаболізм репаглініду використовують як маркер активності CYP2C8.

Переважно печінковий кліренс репаглініду визначає значний потенціал фармакокінетичних лікарських взаємодій. Особливої уваги потребують препарати, що впливають на CYP2C8 та CYP3A4, а також на транспортні процеси, залучені до печінкового захоплення репаглініду. Клінічне значення таких взаємодій добре ілюструє гемфіброзил: його одночасне застосування з репаглінідом істотно підвищує системну експозицію останнього, у зв'язку з чим

ця комбінація протипоказана. Актуальна інформація про препарат також рекомендує уникати одночасного застосування репаглініду з клопідогрелем; якщо такої комбінації уникнути неможливо, передбачені зменшення початкової дози репаглініду, обмеження максимальної добової дози та посилений контроль глікемії. Для циклоспорину також встановлено обмеження максимальної добової дози репаглініду.

Клінічна значущість потенційної взаємодії, однак, не може визначатися лише за результатами досліджень in vitro. Показовими в цьому контексті є дані Piha та співавт. (2024): незважаючи на встановлену in vitro здатність ацил-β-D-глюкуронідного метаболіту кандесартану інгібувати CYP2C8, у рандомізованому перехресному дослідженні кандесартан не спричиняв клінічно значущої зміни AUC або максимальної плазмової концентрації репаглініду. Цей результат демонструє необхідність розмежування потенційної ферментної взаємодії, встановленої експериментально, і взаємодії, здатної суттєво змінити експозицію препарату in vivo.

Елімінація незміненого репаглініду нирками має обмежене значення, що відрізняє його від цукрознижувальних засобів, системний кліренс яких безпосередньо залежить від функції нирок. Проте переважно ненирковий шлях елімінації не означає, що функціональний стан нирок можна не враховувати. При легкому та помірному порушенні функції нирок початкова корекція дози, як правило, не потрібна, тоді як при тяжчому порушенні (кліренс креатиніну 20–40 мл/хв) рекомендовано розпочинати терапію з нижчої дози та надалі обережно її титрувати. Для пацієнтів із кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв і хворих, які потребують гемодіалізу, достатньої фармакокінетичної бази немає.

Інша ситуація спостерігається при порушенні функції печінки. Оскільки печінкова біотрансформація є основним механізмом кліренсу репаглініду, зменшення метаболічної здатності печінки може призводити до підвищення та подовження системної експозиції препарату. В пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції печінки описані вищі й більш тривалі концентрації

репаглініду в сироватці. Тому в цій популяції препарат потребує обережного застосування, а інтервали між змінами дози мають забезпечувати можливість адекватно оцінити глікемічну відповідь і ризик гіпоглікемії.

Натеглінід, як і репаглінід, характеризується швидкою абсорбцією після перорального застосування. Максимальна концентрація препарату в плазмі досягається приблизно протягом першої години, а короткий період напіввиведення відповідає нетривалому прандіальному характеру секретагогічного ефекту. Висока швидкість абсорбції має безпосереднє практичне значення: застосування препарату до прийому їжі забезпечує формування системної експозиції в період постпрандіального підвищення глікемії. Сучасний огляд фармакологічного профілю натеглініду підтверджує швидку абсорбцію, коротку системну експозицію та переважно печінковий характер його біотрансформації.

Метаболізм натеглініду відбувається переважно за участю CYP2C9; менший внесок належить CYP3A4. Ця особливість принципово відрізняє його від репаглініду, для якого особливе значення має CYP2C8. Відповідно спектр потенційних фармакокінетичних взаємодій двох представників класу не є однаковим. Наведення точного кількісного співвідношення внеску CYP2C9 і CYP3A4 доцільне лише за умови посилання на відповідне первинне метаболічне дослідження; сучасні узагальнюючі дані надійно підтверджують домінуючу роль CYP2C9, але самі по собі не дають підстав механічно переносити конкретні відсоткові співвідношення з ранніх експериментальних робіт.

На відміну від репаглініду для натеглініду ниркова екскреція метаболітів має істотніше значення. При цьому фармакокінетичну оцінку порушення функції нирок не слід зводити лише до частки препарату, що виводиться із сечею: клінічне значення мають ступінь ниркової дисфункції, можливість зміни експозиції активної речовини або метаболітів та супутній ризик гіпоглікемії. Тому твердження про безпечність застосування натеглініду при тяжкій нирковій

недостатності потребують опори на відповідні клініко-фармакокінетичні дані й не повинні виводитися лише із загальної характеристики шляхів елімінації.

Порушення функції печінки також потенційно здатне змінювати експозицію натеглініду через зменшення його метаболічного кліренсу. Водночас обсяг доказових даних щодо застосування препарату при вираженій печінковій недостатності є обмеженим, тому екстраполяція результатів, отриманих у пацієнтів із легшими порушеннями, на тяжку печінкову дисфункцію не є достатньо обґрунтованою.

Порівняння фармакокінетики репаглініду та натеглініду показує, що їх об'єднання в один клас не повинне приховувати клінічно значущих відмінностей між окремими препаратами. Спільними характеристиками залишаються швидка абсорбція та коротка системна експозиція, які відповідають прандіальному режиму застосування. Водночас для репаглініду особливе значення мають CYP2C8/CYP3A4-залежна біотрансформація та пов'язані з нею клінічно значущі лікарські взаємодії, тоді як метаболізм натеглініду більшою мірою залежить від CYP2C9.

Фармакокінетичні відмінності мають значення не лише для вибору режиму дозування. Збільшення системної експозиції секретагогу внаслідок порушення його метаболізму або лікарської взаємодії може подовжувати стимуляцію β-клітин і тим самим підвищувати ризик гіпоглікемії. Навпаки, прискорення кліренсу під впливом індукторів ферментів біотрансформації може зменшувати глікемічну ефективність. Тому оцінка фармакокінетики меглітинідів має включати не лише стандартні параметри абсорбції, розподілу, метаболізму й елімінації, а й їх клінічну інтерпретацію з урахуванням функції печінки та нирок і супутньої фармакотерапії (табл. 5.1.).

Таблиця 5.1.

Порівняльна фармакокінетична характеристика репаглініду та натеглініду.

Параметр	Репаглінід	Натеглінід	Клініко-фармакологічне значення
Tmax	≈1 год	≈1 год	Швидке формування експозиції відповідає прандіальному застосуванню
Абсолютна біодоступність	≈56 %	≈73 %	Різниця біодоступності сама по собі не визначає порівняльну клінічну ефективність
Період напіввиведення	≈1 год	≈1,5 год	Коротка системна експозиція обмежує тривалість секретагогічного впливу між прийомами їжі
Зв’язування з білками плазми	>98 %	≈98 %	Високе зв’язування є характеристикою розподілу; клінічно значущі взаємодії визначаються, насамперед, метаболізмом і транспортом
Основні CYP-шляхи	CYP2C8, CYP3A4	переважно CYP2C9; меншою мірою CYP3A4	Різний ферментний профіль зумовлює неоднаковий спектр потенційних лікарських взаємодій
Печінковий транспорт	OATP1B1 бере участь у печінковому захопленні	Клінічно значуща роль OATP1B1 не встановлена	Для репаглініду транспортний компонент необхідно враховувати при оцінці окремих взаємодій
Елімінація	≈90 % радіоактивності з калом; ≈8 % із сечею; незмінений препарат у сечі ≈0,1 %	≈83 % радіоактивності із сечею; ≈10 % з калом; незмінений препарат у сечі ≈16 %	Шляхи елімінації суттєво відрізняються; ниркову дисфункцію слід оцінювати препарат-специфічно
Ключовий практичний акцент	CYP2C8/CYP3A4- та OATP1B1-залежні взаємодії; обережна титрація при тяжкій ХХН	CYP2C9-залежний метаболізм; при ХХН можливе накопичення метаболіту M1	Фармакокінетичну оцінку не слід механічно переносити з одного меглітиніду на інший

5.4. Показання до застосування та особливості клінічного використання

Меглітиніди застосовують для фармакотерапії ЦД2 дорослим пацієнтам, яким необхідне медикаментозне зниження глікемії за збереженої здатності β-клітин до секреції інсуліну. Залежність терапевтичного ефекту від функціонального резерву β-клітин безпосередньо випливає з механізму дії препаратів: меглітиніди посилюють вивільнення ендогенного інсуліну, але не можуть компенсувати його абсолютний дефіцит. Тому вони не застосовуються для лікування ЦД 1 типу або діабетичного кетоацидозу.

Фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики меглітинідів визначають переважно прандіальну спрямованість їх цукрознижувального ефекту. Як показано вище, швидке формування системної експозиції та короткочасна стимуляція секреції інсуліну дають можливість пов'язувати дію препарату з періодом постпрандіального підвищення глікемії. Тому застосування меглітиніду може мати фармакологічне обґрунтування для пацієнтів, у яких постпрандіальні підйоми глюкози становлять істотний компонент недостатнього глікемічного контролю. Водночас це не слід трактувати як самостійне показання, сформульоване в клінічних рекомендаціях або як доказ переваги меглітинідів над іншими класами цукрознижувальних препаратів.

Репаглінід може застосовуватися як монотерапія ЦД2, коли дієта, фізична активність та інші немедикаментозні заходи не забезпечують належного глікемічного контролю. Можливе також його застосування у складі комбінованої цукрознижувальної терапії. Класичною фармакологічно обґрунтованою комбінацією є поєднання репаглініду з метформіном для пацієнтів, у яких монотерапія одним із препаратів не забезпечує необхідного контролю глікемії. Поєднання цих засобів впливає на різні компоненти патогенезу гіперглікемії: метформін, насамперед, зменшує надмірну продукцію глюкози печінкою та

покращує чутливість до інсуліну, тоді як репаглінід посилює секрецію інсуліну β-клітинами. Фармакологічна комплементарність механізмів пояснює додатковий глікемічний ефект комбінації, однак сама по собі не визначає її пріоритетності щодо сучасних альтернатив.

Для натеглініду також основною сферою застосування є ЦД2, проте конкретні зареєстровані показання і допустимі варіанти комбінованої терапії залежать від регуляторної юрисдикції. Тому твердження про можливість його монотерапії або конкретних комбінацій не слід автоматично переносити з репаглініду на натеглінід. У монографічному описі доцільно розмежовувати фармакологічну характеристику класу та затверджені показання окремих препаратів, орієнтуючись на актуальну інструкцію для відповідної країни.

Прандіальний режим застосування є однією з найбільш характерних практичних особливостей меглітинідів. Репаглінід приймають перед основними прийомами їжі; якщо прийом їжі пропущено, відповідну дозу також пропускають. Навпаки, при додатковому основному прийомі їжі режим дозування може бути відповідно адаптований. Такий принцип «одна доза – один прийом їжі» дає можливість узгоджувати фармакологічну стимуляцію секреції інсуліну з фактичним режимом харчування. Проте гнучкість дозування потребує належного розуміння пацієнтом зв'язку між прийомом препарату та їжі, оскільки прийом секретагогу без достатнього надходження вуглеводів підвищує ризик гіпоглікемії.

Початкова доза репаглініду визначається попереднім рівнем глікемічного контролю та супутніми клінічними обставинами, а подальше дозування підбирають індивідуально відповідно до глікемічної відповіді. В офіційній інформації про препарат передбачена поступова титрація з урахуванням показників глюкози крові; при тяжкому порушенні функції нирок рекомендоване обережніше початкове дозування. Особливості застосування при порушенні функції печінки та клінічно значущих лікарських взаємодіях визначаються змінами системної експозиції репаглініду, розглянутими в попередньому

підрозділі. Тому механічне застосування стандартної схеми без урахування цих факторів фармакокінетично не обґрунтоване.

Натеглінід також застосовують у безпосередньому зв'язку з основними прийомами їжі. Швидка абсорбція і короткий секретагогічний ефект обґрунтовують його прийом до їжі та пропуск дози за відсутності відповідного прийому їжі. Водночас дозування і можливість комбінування з іншими цукрознижувальними засобами мають відповідати чинній характеристиці лікарського засобу, оскільки регуляторні показання натеглініду в різних юрисдикціях не повністю збігаються.

Характер глікемічного профілю може враховуватися при оцінці доцільності прандіального секретагогу. Якщо недостатній контроль зумовлений переважно постпрандіальними підйомами глюкози, короткочасна стимуляція секреції інсуліну має зрозуміле фармакологічне підґрунтя. За домінування гіперглікемії натще ізольований вплив короткодіючого прандіального секретагогу може не забезпечити достатньої корекції добового глікемічного профілю. Проте поділ пацієнтів лише за співвідношенням базальної та постпрандіальної глікемії не повинен підміняти комплексний вибір цукрознижувальної терапії.

Особливої обережності потребує трактування застосування репаглініду при хронічній хворобі нирок. Переважно печінковий метаболізм і незначна роль ниркової елімінації незміненого препарату можуть бути фармакокінетично сприятливими порівняно із засобами, експозиція яких безпосередньо залежить від ниркового кліренсу. Однак ця властивість не є самостійною підставою для переважного вибору репаглініду при хронічній хворобі нирок (ХХН). Сучасний вибір терапії в таких пацієнтів визначається не тільки можливістю застосування препарату при зниженій ШКФ, а й наявністю доказів впливу на прогресування ниркової хвороби та серцево-судинні наслідки.

Не менш важливо розмежовувати формальне показання до застосування та місце препарату в сучасній терапевтичній стратегії. Наявність ЦД2 з недостатнім

глікемічним контролем може відповідати зареєстрованому показанню до призначення меглітиніду, однак цього недостатньо для висновку, що саме цей клас є оптимальним вибором для конкретного пацієнта. Сучасні рекомендації передбачають вибір цукрознижувальної терапії з урахуванням атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, серцевої недостатності, ХХН, потреби в контролі маси тіла, ризику гіпоглікемії, ефективності, переносимості, вартості та доступності лікування.

Для пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням або високим серцево-судинним ризиком, серцевою недостатністю чи ХХН вибір окремих представників іНЗКТГ-2 та/або ГПП-1-орієнтованої терапії може визначатися доведеним впливом на відповідні клінічні наслідки незалежно від потреби лише в додатковому зниженні глікемії. Для меглітинідів подібної доказової бази щодо зменшення серцево-судинного або ниркового ризику не сформовано. Тому потенційна здатність репаглініду або натеглініду коригувати постпрандіальну глікемію не повинна розглядатися як рівнозначна органопротекторним перевагам препаратів, для яких вони підтверджені результатами клінічних досліджень і відображені в рекомендаціях.

Ризик гіпоглікемії також безпосередньо впливає на доцільність призначення меглітиніду. Коротка тривалість дії та можливість пропустити дозу за відсутності прийому їжі забезпечують певну гнучкість режиму, але не роблять препарати нейтральними щодо гіпоглікемії. У чинних рекомендаціях меглітиніди розглядаються поряд з іншими засобами, здатними спричиняти гіпоглікемію, що необхідно враховувати при виборі та модифікації цукрознижувальної терапії. Детальний аналіз цього ризику наведений в наступному підрозділі.

Отже, клінічне використання меглітинідів визначається поєднанням зареєстрованих показань окремого препарату та його фармакологічних характеристик. Прандіальний профіль дії, можливість адаптувати дозування до фактичних прийомів їжі та збережена здатність до стимуляції ендогенної

секреції інсуліну можуть бути корисними в окремих клінічних ситуаціях. Водночас ці властивості не створюють універсальної переваги класу: рішення про призначення має враховувати загальний глікемічний профіль, функціональний резерв β-клітин, ризик гіпоглікемії, функцію печінки і нирок, супутню фармакотерапію, коморбідність та наявність альтернатив із доведеними перевагами щодо клінічно значущих наслідків.

5.5. Побічні ефекти

Профіль безпеки меглітинідів значною мірою є передбачуваним з огляду на їх основний фармакологічний механізм. Пряма стимуляція секреції інсуліну через K_{ATP}/SUR1-комплекс β-клітин забезпечує цукрознижувальний ефект, але одночасно створює ризик надлишкової інсулінової відповіді. Тому найбільш клінічно значущою небажаною реакцією репаглініду та натеглініду залишається гіпоглікемія. Для обох препаратів цей ризик прямо відображений в актуальній регуляторній інформації, а сучасні рекомендації ADA (2026) відносять меглітиніди до класів цукрознижувальних засобів, при застосуванні яких гіпоглікемія потребує цілеспрямованої оцінки та за високого ризику перегляду терапії.

Гіпоглікемія при застосуванні меглітинідів безпосередньо пов'язана з тим, що фармакологічне закриття K_{ATP}-каналів не є строго залежним від поточної концентрації глюкози. На відміну від глюкозозалежної стимуляції секреції інсуліну секретагогічний ефект глінідів може зберігатися тоді, коли надходження глюкози з їжею не відповідає індукованому підвищенню секреції інсуліну. Саме тому пропуск або недостатній обсяг прийому їжі, надмірне фізичне навантаження, вживання алкоголю, порушення кліренсу препарату та одночасне застосування інших засобів із гіпоглікемічним потенціалом можуть збільшувати ризик небажаного зниження глікемії. Для натеглініду регуляторна

інформація окремо наголошує на необхідності прийому перед їжею та пропуску відповідної дози, якщо прийом їжі не відбувся.

Коротка тривалість дії меглітинідів обмежує часовий інтервал секретагогічного впливу порівняно з препаратами, що тривало стимулюють β-клітини, однак не усуває сам механізм розвитку гіпоглікемії. Тому характеристика глінідів як засобів із «мінімальним» або «незначним» ризиком гіпоглікемії була б некоректною. ADA 2026 розглядає меглітиніди поряд з інсуліном і похідними сульфонілсечовини серед препаратів, для яких гіпоглікемія є одним із основних факторів безпеки; за високого ризику рекомендовано розглядати деінтенсифікацію або заміну на терапію з нижчим гіпоглікемічним потенціалом.

Імовірність гіпоглікемії визначається не лише властивостями самого препарату. Особливе клінічне значення мають похилий вік, нерегулярне харчування, когнітивні порушення, поліпрагмазія, порушення функції нирок або печінки та недостатня здатність пацієнта самостійно коригувати режим лікування. Для пацієнтів старшого віку сучасні рекомендації окремо наголошують на необхідності з'ясовувати, чи не пропускає пацієнт прийоми їжі та чи здатний він правильно дотримуватися режиму цукрознижувальної терапії, оскільки ці фактори можуть істотно модифікувати ризик гіпоглікемії (табл. 5.2).

Порушення функції печінки може збільшувати ризик гіпоглікемії передусім через зміну системної експозиції меглітиніду. Для репаглініду, кліренс якого значною мірою залежить від печінкової біотрансформації, зниження метаболічної активності печінки здатне підвищувати і подовжувати концентрацію активної речовини у крові. Подібний причинно-наслідковий зв'язок слід враховувати і при клінічно значущих лікарських взаємодіях: інгібування метаболізму або транспортних механізмів репаглініду збільшує його експозицію, а отже, може посилювати і секретагогічний ефект. Детальні фармакокінетичні механізми цих взаємодій розглянуті у підрозділі 5.3.

ХХН також асоціюється з підвищеним ризиком гіпоглікемії, хоча механізм цього ризику не можна зводити лише до ниркової елімінації конкретного меглітиніду. Значення мають зміни метаболізму інсуліну, харчового статусу, супутня фармакотерапія та загальне зменшення метаболічного резерву пацієнта. Тому відносно невелика частка ниркового виведення незміненого репаглініду не означає, що препарат стає нейтральним щодо гіпоглікемії у пацієнтів із вираженою нирковою дисфункцією.

Іншим клінічно релевантним небажаним ефектом секретагогів інсуліну є можливе збільшення маси тіла. Його фармакологічне підґрунтя пов'язане з посиленням інсулінової дії та анаболічної утилізації енергетичних субстратів; додатковий внесок може мати зменшення глюкозурії в міру поліпшення глікемічного контролю. Водночас цей ефект не є однаковим у всіх пацієнтів і не повинен описуватися як обов'язковий наслідок терапії. Для репаглініду дані клінічних досліджень свідчать, що зміни маси тіла залежали, зокрема, від попередньої цукрознижувальної терапії, тому коректніше говорити про потенціал збільшення маси тіла, а не про закономірне збільшення в кожного пацієнта.

Таблиця 5.2.

Фактори, що модифікують ризик небажаних реакцій меглітинідів.

Фактор	**Фармакологічне підґрунтя**	**Можливий клінічний наслідок**	**Практичне значення**
Пропуск або недостатній обсяг їжі	Секретагогічна дія не є строго глюкозозалежною	Гіпоглікемія	Пропускати відповідну дозу при пропуску їжі, узгоджувати прийом препарату з харчуванням
Інгібування CYP2C8 / OATP1B1 (репаглінід)	Зменшення метаболічного кліренсу та/або печінкового захоплення	Зростання системної експозиції та ризику гіпоглікемії	Перевіряти взаємодії; уникати протипоказаних комбінацій і дотримуватися регуляторних обмежень дозування
Порушення функції печінки	Зниження метаболічного кліренсу	Підвищення та/або подовження системної експозиції	Обережне застосування й титрація; посилений контроль глікемії

Фактор	Фармакологічне підґрунтя	Можливий клінічний наслідок	Практичне значення
Хронічна хвороба нирок	Поєднання змін фармакокінетики, метаболізму інсуліну, харчового статусу та супутньої терапії	Підвищена вразливість до гіпоглікемії	Оцінювати ризик комплексно, а не лише за часткою ниркової елімінації препарату
Похилий вік, когнітивні порушення, поліфармація	Нерегулярне харчування, складність дотримання прандіального режиму, множинні взаємодії	Помилки дозування та гіпоглікемія	Переоцінювати доцільність секретагогу, за високого ризику віддавати перевагу терапії з нижчим гіпоглікемічним потенціалом
Потреба у контролі маси тіла	Інсулінсекретаго-гічна дія може сприяти анаболічній утилізації субстратів	Потенційне збільшення маси тіла	Враховувати вагові цілі при виборі класу цукрознижувальної терапії

Клінічне значення цього ефекту змінилося в умовах сучасної фармакотерапії ЦД2. Контроль маси тіла нині розглядається як самостійна терапевтична мета для значної частини пацієнтів, тому препарат, здатний сприяти її досягненню, може мати менш сприятливий профіль для особи з ожирінням або вираженою потребою у зниженні маси тіла. Це не є специфічною токсичністю меглітинідів, але впливає на співвідношення користь/ризик та вибір між доступними класами цукрознижувальних засобів.

Окрім гіпоглікемії при застосуванні репаглініду та натеглініду описані неспецифічні небажані явища, зокрема головний біль, запаморочення та симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. Їх інтерпретація потребує певної обережності, оскільки частина неспецифічних симптомів може супроводжувати коливання глікемії, а не відображати прямий токсичний вплив препарату. Тому при появі таких скарг доцільно оцінювати їх часовий зв'язок із прийомом препарату, прийомами їжі та фактичними показниками глюкози крові, особливо за комбінованої цукрознижувальної терапії.

Реакції гіперчутливості можливі для обох препаратів, хоча вони не визначають загальний профіль безпеки класу. Наявність встановленої гіперчутливості до активної речовини або компонентів лікарської форми є

протипоказанням до повторного застосування відповідного препарату. Для натеглініду це прямо зазначене в актуальній характеристиці лікарського засобу.

Передозування меглітинідів, насамперед, проявляється надмірним посиленням їх основного фармакологічного ефекту – секреції інсуліну – і відповідно розвитком гіпоглікемії. Тактика визначається тяжкістю стану та здатністю пацієнта самостійно приймати вуглеводи. Водночас для монографічної характеристики класу важливішим є не детальний опис алгоритму невідкладної допомоги, а фармакологічний принцип: тривалість і тяжкість гіпоглікемічного епізоду залежать від прийнятої дози, часу останнього прийому їжі, системної експозиції препарату, функції органів елімінації та наявності інших цукрознижувальних засобів.

Отже, профіль безпеки меглітинідів визначається, насамперед, їх інсулінсекретагогічною активністю. Гіпоглікемія є найбільш значущим клас-асоційованим ризиком, а її ймовірність залежить від відповідності дози прийому їжі, індивідуальної фармакокінетики, супутніх захворювань і лікарських взаємодій. Потенційне збільшення маси тіла та інші небажані реакції додатково впливають на вибір препарату, але мають оцінюватися в контексті конкретногопацієнта. Короткий прандіальний характер дії дає можливість обмежити тривалість секретагогічного впливу, проте не усуває притаманних прямій стимуляції секреції інсуліну ризиків і тому не є підставою розглядати меглітиніди як клас із низьким ризиком гіпоглікемії.

5.6. Місце меглітинідів у сучасній терапії ЦД2

Значення меглітинідів у фармакотерапії ЦД2 суттєво змінилося після їх впровадження у клінічну практику. Початково репаглінід і натеглінід розглядалися передусім як засоби для відновлення недостатньої прандіальної інсулінової відповіді та контролю постпрандіальної гіперглікемії. Сучасна стратегія лікування ЦД2 виходить за межі суто глюкозоцентричного підходу: вибір препарату визначається одночасно потребою у досягненні індивідуальних

глікемічних цілей, ризиком гіпоглікемії, впливом на масу тіла, наявністю атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, серцевої недостатності та ХХН, а також переносимістю, лікувальним навантаженням, доступністю і пріоритетами пацієнта.

За такого підходу меглітиніди не належать до класів, вибір яких визначається доведеним зменшенням серцево-судинного або ниркового ризику. Для них не сформована доказова база щодо клінічно значущої органопротекції, сумісної з такою для окремих представників іНЗКТГ-2 або ГПП-1-орієнтованої терапії. Тому наявність у пацієнта серцевої недостатності, ХХН, встановленого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання або високого відповідного ризику істотно змінює терапевтичний пріоритет на користь препаратів із підтвердженим впливом на ці клінічні наслідки. Водночас відсутність таких переваг не означає відсутності глікемічної ефективності меглітинідів; вона означає, що їх місце визначається переважно потребою у контролі глікемії, а не очікуваною кардіо- чи нефропротекцією.

Важливою відмінністю меглітинідів від більшості сучасних цукрознижувальних засобів залишається безпосередній зв'язок фармакологічної дії з прийомом їжі. Швидке формування і коротка тривалість секретагогічного ефекту дають змогу цілеспрямовано впливати на постпрандіальний компонент глікемії та пропускати відповідну дозу за відсутності прийому їжі. Це може бути практично корисним для пацієнтів із варіабельним режимом харчування або в ситуаціях, коли постпрандіальні підйоми глікемії залишаються значущою складовою недостатнього контролю. Однак ця фармакологічна особливість є характеристикою класу, а не доказом його переваги над іншими засобами щодо довгострокових клінічних наслідків.

Порівняння меглітинідів із похідними сульфонілсечовини має особливе значення, оскільки обидва класи реалізують цукрознижувальну дію шляхом прямої стимуляції секреції інсуліну через K_{ATP}/SUR1-комплекс β-клітин. Практична відмінність меглітинідів полягає, насамперед, у швидшому та

коротшому секретагогічному впливі й можливості прив'язувати кожну дозу до конкретного прийому їжі. Проте принципова проблема двох класів залишається спільною: фармакологічна стимуляція секреції інсуліну не є строго глюкозозалежною, тому терапія супроводжується ризиком гіпоглікемії та може сприяти збільшенню маси тіла. Отже, коротша дія меглітинідів змінює часовий профіль секретагогічного навантаження, але не усуває клас-асоційованих наслідків прямої стимуляції β-клітин.

Порівняно з інгібіторами ДПП-4 меглітиніди мають інший баланс фармакологічних властивостей. Обидва підходи можуть забезпечувати помірне зниження глікемії без необхідності ін'єкційної терапії, однак інгібітори ДПП-4 стимулюють секрецію інсуліну переважно в межах глюкозозалежної інкретинової відповіді і тому характеризуються нижчим власним ризиком гіпоглікемії. Для меглітинідів, навпаки, ризик гіпоглікемії є прямим наслідком механізму дії. Разом із тим жоден із цих класів не посідає провідного місця щодо пацієнтів, у яких вибір терапії, насамперед, визначається потребою для серцево-судинній, нирковій системи або щодо зниження ваги.

Ще більшою стала різниця між терапевтичною нішею меглітинідів та препаратів, що впливають на натрій-глюкозний котранспортер 2 або інкретинові/нутрієнт-стимульовані гормональні сигнальні шляхи. Для відповідних представників іНЗКТГ-2 доведені переваги при серцевій недостатності та ХХН, а ГПП-1-орієнтована терапія може одночасно забезпечувати виражений глікемічний ефект і суттєве зниження маси тіла; для окремих препаратів також встановлено користь для серцево-судиннної системи. Меглітиніди подібних властивостей не мають, а потенційне збільшення маси тіла та ризик гіпоглікемії можуть бути небажаними саме щодо тих пацієнтів, для яких контроль ваги та мінімізація гіпоглікемії є пріоритетними терапевтичними цілями.

Метформін залишається іншим важливим контекстом для оцінки меглітинідів. Поєднання метформіну з репаглінідом має доцільне

фармакологічне підґрунтя, оскільки зменшення печінкової продукції глюкози та покращення інсулінової чутливості доповнюються стимуляцією ендогенної секреції інсуліну. Однак історично сформована логіка «недостатньо метформіну - додати секретагог» більше не є універсальною послідовністю терапії. Вибір другого або наступного препарату нині визначається клінічним профілем пацієнта, а при наявності кардіоренальних або вагових пріоритетів ці фактори можуть мати більше значення, ніж проста фармакодинамічна комплементарність із метформіном.

Окремою потенційною нішею репаглініду може залишатися необхідність застосування перорального секретагогу в частини пацієнтів із порушенням функції нирок. Переважно печінкова біотрансформація та незначна ниркова екскреція незміненого препарату створюють певні фармакокінетичні переваги порівняно із засобами, елімінація яких безпосередньо залежить від ниркового кліренсу. Проте в сучасній терапії ХХН можливість застосувати препарат при зниженій функції нирок і здатність сповільнювати прогресування ниркової хвороби є принципово різними характеристиками. Репаглінід може бути фармакокінетично придатним для окремого пацієнта, але це не надає йому нефропротекторного статусу і не замінює застосування препаратів із доведеним впливом на ниркові клінічні наслідки.

Вік пацієнта також потребує окремої оцінки. Теоретично коротка дія та можливість пропуску дози разом із пропуском їжі можуть здаватися привабливими для літніх пацієнтів із несталим режимом харчування. Проте саме в цій популяції наслідки гіпоглікемії можуть бути особливо значущими, а когнітивні порушення, нерегулярне харчування, поліфармація та зниження функції нирок ускладнюють безпечне використання секретагогів. Тому сам факт короткої дії не є достатньою підставою для переважного вибору меглітиніду в літньому віці; за високого ризику гіпоглікемії сучасний підхід передбачає перевагу терапії з нижчим гіпоглікемічним потенціалом.

Економічні та організаційні чинники також можуть впливати на збереження меглітинідів у терапевтичному арсеналі. В окремих системах охорони здоров'я доступність найновіших лікарських засобів обмежується їх вартістю, реімбурсаційною політикою або індивідуальною переносимістю. В таких умовах препарат із відомою глікемічною ефективністю може залишатися раціональним варіантом, якщо його застосування відповідає клінічним характеристикам пацієнта. Однак оцінка вартості не повинна обмежуватися ціною упаковки: необхідно враховувати багаторазовий прийом протягом доби, потребу в самоконтролі, ризик гіпоглікемії та потенційні наслідки небажаних реакцій.

Потреба приймати препарат перед кожним основним прийомом їжі може збільшувати лікувальне навантаження. Для частини пацієнтів можливість адаптації дозування до режима харчування є перевагою, для інших - додатковою вимогою щодо дотримання терапії порівняно із засобами, які застосовують один раз на добу або з меншою частотою. Тому одна й та ж фармакокінетична характеристика меглітинідів може мати різне практичне значення залежно від способу життя, когнітивних можливостей та переваг конкретного пацієнта.

Узагальнюючи сучасну доказову базу, меглітиніди не слід розглядати як препарати першої переваги для більшості пацієнтів із ЦД2 лише на підставі їх здатності коригувати постпрандіальну глікемію (рис. 5.2).

Їх потенційна терапевтична ніша зберігається у випадках, коли потрібен короткодіючий пероральний секретагог, збережена секреторна функція β-клітин, значущим є постпрандіальний компонент гіперглікемії, режим харчування допускає прандіальне дозування, а сучасні альтернативи є недоцільними, непереносимими або недоступними. Навіть у таких ситуаціях необхідно співвідносити очікуваний глікемічний ефект із ризиком гіпоглікемії, впливом на масу тіла, супутніми захворюваннями, лікарськими взаємодіями та лікувальним навантаженням.



Рисунок 5.2. Фактори, що визначають сучасну терапевтичну нішу меглітинідів

Отже, сучасне місце меглітинідів визначається не перевагою над більш новими класами за клінічно значущими кінцевими точками, а специфічним поєднанням їх фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей. Репаглінід і натеглінід зберігають фармакологічне значення як короткодіючі прандіальні секретагоги, проте їх застосування стало селективним. Перехід сучасної діабетології від простого зниження глікемії до одночасного управління серцево-судинним і нирковим ризиком, масою тіла та безпекою лікування закономірно звузив терапевтичну нішу класу. Тому рішення про призначення меглітиніду має ґрунтуватися на конкретній клінічній потребі пацієнта, а не лише на формальній можливості додаткового зниження концентрації глюкози.

Меглітиніди, репаглінід і натеглінід зберігають фармакологічне значення як короткодіючі прандіальні секретагоги інсуліну. Їх дія реалізується через регуляторну субодиницю SUR1 АТФ-залежних калієвих каналів β-клітин із подальшою деполяризацією мембрани, надходженням Ca^{2+} та стимуляцією

екзоцитозу інсуліну. Водночас цей механізм не є строго глюкозозалежним, а фармакологічно індуковану секрецію інсуліну не слід ототожнювати з відновленням фізіологічної першої фази інсулінової відповіді. Переважний вплив меглітинідів на постпрандіальну глікемію формується внаслідок поєднання механізму дії зі швидким початком і короткою тривалістю системної експозиції.

Належність репаглініду та натеглініду до одного фармакологічного класу не означає їх фармакокінетичної взаємозамінності. Для репаглініду особливе значення мають печінкова біотрансформація за участю CYP2C8 і CYP3A4 та транспортні механізми печінкового кліренсу, що визначають низку клінічно значущих лікарських взаємодій. Метаболізм натеглініду більшою мірою пов'язаний із CYP2C9. Ці відмінності набувають практичного значення при поліпрагмазії та порушенні функції органів елімінації, оскільки зміна системної експозиції секретагогу може впливати одночасно на глікемічну ефективність і ризик гіпоглікемії.

Короткий прандіальний профіль дії забезпечує можливість узгоджувати застосування меглітинідів із фактичними прийомами їжі, проте не усуває обмежень, властивих прямій стимуляції секреції інсуліну. Найбільш клінічно значущим із них залишається ризик гіпоглікемії; додаткового врахування потребують потенційне збільшення маси тіла, функція печінки та нирок, супутня фармакотерапія і здатність пацієнта дотримуватися прандіального режиму дозування. Тому гнучкість застосування меглітинідів не слід автоматично інтерпретувати як перевагу щодо безпеки порівняно з класами, для яких характерний низький власний ризик гіпоглікемії.

Сучасне місце меглітинідів у лікуванні ЦД2 є переважно селективним. Перехід від переважно глюкозоцентричної моделі лікування до стратегії, що одночасно враховує серцево-судинний і нирковий ризик, масу тіла та безпеку терапії, зменшив значення класу в рутинних алгоритмах фармакотерапії. Для меглітинідів не сформована доказова база щодо серцево-судинної або ниркової

органопротекції, співставної з такою для окремих представників сучасних класів цукрознижувальних препаратів. Водночас це не заперечує їх глікемічної ефективності: репаглінід і натеглінід можуть залишатися обґрунтованими варіантами в окремих клінічних ситуаціях, коли потрібен короткодіючий пероральний секретагог, значущим є постпрандіальний компонент гіперглікемії, збережена секреторна функція β-клітин, а вибір сучасних альтернатив обмежений клінічними, фармакологічними, економічними або іншими індивідуальними чинниками.

Отже, терапевтична цінність меглітинідів сьогодні визначається не їх універсальною перевагою серед цукрознижувальних засобів, а можливістю використати специфічне поєднання короткої прандіальної секретагогічної дії та фармакокінетичних характеристик для належно відібраного пацієнта. Раціональне застосування препаратів цього класу потребує індивідуальної оцінки очікуваного глікемічного ефекту, ризику гіпоглікемії, супутніх захворювань, лікарських взаємодій, режиму харчування та наявності терапевтичних альтернатив із доведеними перевагами щодо клінічно значущих наслідків.

РОЗДІЛ 6. ТІАЗОЛІДИНДІОНИ

Шаповал О. М.

Тіазолідиндіони (ТЗД), або «глітазони», стали першою групою пероральних гіпоглікемічних препаратів, основним мехнізмом фармакологічної дії яких є підвищення чутливості тканин до інсуліну або зниження ІР, що відрізняє ТЗД від похідних сульфонілсечовини та бігуанідів, механізм дії яких переважно спрямований на стимуляцію секреції інсуліну та зниження продукції глюкози печінкою відповідно. Історія ТЗД починається в Японії на початку 1980-х років з досліджень фармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company. Науковцями цієї компаенії на чолі Sohda T. опубліковано роботу в 1982 р., в якій описаний синтез та гіпоглікемічні властивості похідних 5-бензилтіазолідин-2,4-діону.

Подальший структурний скринінг призвів до створення циглітазону, який демонстрував виражений гіпоглікемічний ефект на моделях ЦД2 й/або ожиріння в лабораторних тварин та розглядається як прототип класу ТЗД. Показано, що в умовах експериментального ЦД2 й/або ожиріння циглітазон покращував утилізацію глюкози без прямої стимуляції секреції інсуліну та зменшував прояви ІР. Проте циглітазон не отримав широкого клінічного застосування через недостатню ефективність в клінічних умовах щодо пацієнтів з ЦД2. Незважаючи на це, він мав фундаментальне значення як «сполука-лідер» для подальшої структурної оптимізації та створення більш активних препаратів класу.

Таким чином, у 1980-х роках сформувалася нова фармакологічна концепція: замість стимуляції β-клітин підшлункової залози повинна бути активація відповіді периферійних тканин на ендогенний інсулін. Саме це стало основою подальшої розробки препаратів класу ТЗД.

Оптимізація структури ТЗД привела до синтезу компанією Sankyo в 1988 р. молекули першого препарату класу – троглітазону, який пройшов повний шлях від доклінічних досліджень до клінічного застосування. Структура троглітазону

створена з метою поєднати тіазолідиндіоновий фрагмент із хромановою структурою, спорідненою з вітаміном Е. Передбачалося, що така комбінація може забезпечити не лише гіпоглікемічну, а й антиоксидантну активність.

Клінічні дослідження показали, що троглітазон знижує рівень глюкози та інсуліну в пацієнтів із ЦД2 і покращує показники інсулінової чутливості. На відміну від препаратів, які безпосередньо стимулюють секрецію інсуліну, його гіпоглікемічний ефект був пов'язаний переважно з підвищенням периферійної чутливості до інсуліну.

У січні 1997 р. Управління з контролю за продуктами і лікарськими засобами США (FDA) схвалило троглітазон під торговою назвою Rezulin для лікування ЦД2. Отже, він став першим представником нової групи пероральних протидіабетичних препаратів, який отримав регуляторне схвалення у США. Історія троглітазону стала не тільки прикладом успішного створення нового класу лікарських засобів, але й уроком фармаконагляду. Після виходу препарату на ринок почали накопичуватися повідомлення про тяжкі порушення функції печінки при його застосуванні. Було зареєстровано випадки гострої печінкової недостатності, трансплантації печінки та летальних наслідків, обумовлених прийомом троглітазону. За даними FDA, за період застосування троглітазону протягом 1997-2000 рр. підтверджено значну кількість випадків тяжкого ураження печінки, включаючи випадки трансплантації та смерті. В березні 2000 р. троглітазон вилучений з фармацевтичного ринку на прохання FDA.

Паралельно з дослідженнями троглітазону розроблялися інші представники класу ТЗД, які були майже одночасно схвалені FDA у 1999 р.: у травні – розиглітазон, випущений фармацевтичною компанією Smith Kline Beecham, нині Glaxo Smith Kline, а в липні – піоглітазон, створений фармацевтичною компанією Takeda. Таким чином, упродовж 1997-1999 рр. були створені та зареєстровані три основні препарати класу: троглітазон, розиглітазон і піоглітазон.

Поява піоглітазону та розиглітазону була значною подією після виявлення проблем із троглітазоном. FDA зазначала, що дані клінічних досліджень для двох нових препаратів свідчили про значно нижчу ймовірність тяжкого ураження печінки порівняно з троглітазоном.

Одним із найуспішніших став піоглітазон, створений компанією Takeda, прототипом якого слугувала молекула циглітазону. Структурна оптимізація циглітазону показала, що зміна довжини сполучної ланки між тіазолідиндіоновим кільцем та ароматичною частиною молекули може істотно впливати на активність. У подальшій еволюції хімічної структури ТЗД від циглітазону до піоглітазону відбувалися зміни в молекулі, що дозволило підвищувати фармакологічну активність і безпечність.

Паралельно з удосконаленням структури молекул, результатом якого стало створення троглітазону, розіглітазону та піоглітазону, вивчення їх фармакологічних та токсичних властивостей протягом 80-90х рр. XX століття. Проводились дослідження з визначення механізму гіпоглікемічної дії препаратів класу ТЗД, розгляду якого присвячена наступна частина нашої роботи.

6.1. Механізм дії та вплив на інсулінорезистентність препаратів класу тіазолідиндіонів

З моменту появи на початок 80-х років XX століття першого ТЗД циглітазону перед розробниками виникло питання: яким чином ТЗД впливають на ІР та рівень глюкози у пацієнтів з ЦД2. Спочатку вважали, що механізм дії ТЗД полягає у впливі на метаболізм жирних кислот та функцію жирової тканини, однак конкретний рецептор-мішень був невідомий.

У 1990-х роках встановлено, що основним молекулярним механізмом дії тіазолідиндіонів є активація ядерного рецептора PPAR-γ, який функціонує як ліганд-активований фактор транскрипції та регулює експресію генів, пов'язаних із метаболізмом глюкози та ліпідів, диференціацією адипоцитів і чутливістю до

інсуліну. Так, в середині 1990-х років Lehmann J. M. зі співавторами опублікували результати досліджень, які демонструють, що ТЗД є високоафінними лігандами PPARγ і здатні селективно активувати цей рецептор. Подальші дослідження підтвердили, що PPARγ є основною молекулярною мішенню інсуліносенситайзерної та адипогенної дії препаратів класу ТЗД.

ТЗД, активуючи PPAR-γ, спричиняють зміни експресії генів, залучених до регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, диференціювання адипоцитів, транспорту жирних кислот, метаболізму глюкози та запальних процесів. Таким чином, фармакологічний ефект ТЗД значною мірою залежить від транскрипційного перепрограмування клітин-мішеней.

Рецептор PPARγ особливо активно експресується в жировій тканині, де відіграє ключову роль у диференціюванні адипоцитів, регуляції накопичення та метаболізму ліпідів, а також у контролі ендокринної функції жирової тканини. Після зв'язування тіазолідиндіону з лігандзв'язувальним доменом PPARγ відбувається конформаційна перебудова рецептора, що змінює його взаємодію з транскрипційними кофакторами. Активований PPARγ утворює гетеродимер із ретиноїдним Х-рецептором retinoid X receptor (RXR). Комплекс PPARγ–RXR взаємодіє зі специфічними регуляторними послідовностями ДНК-PPAR response elements (PPRE), розташованими в промоторних або інших регуляторних ділянках генів-мішеней (рис. 6.1). Внаслідок цього відбувається дисоціація корепресорних комплексів і рекрутування коактиваторів, що модифікує транскрипцію генів, відповідальних за адипогенез, транспорт і метаболізм жирних кислот, утилізацію глюкози та енергетичний гомеостаз (рис. 6.1).

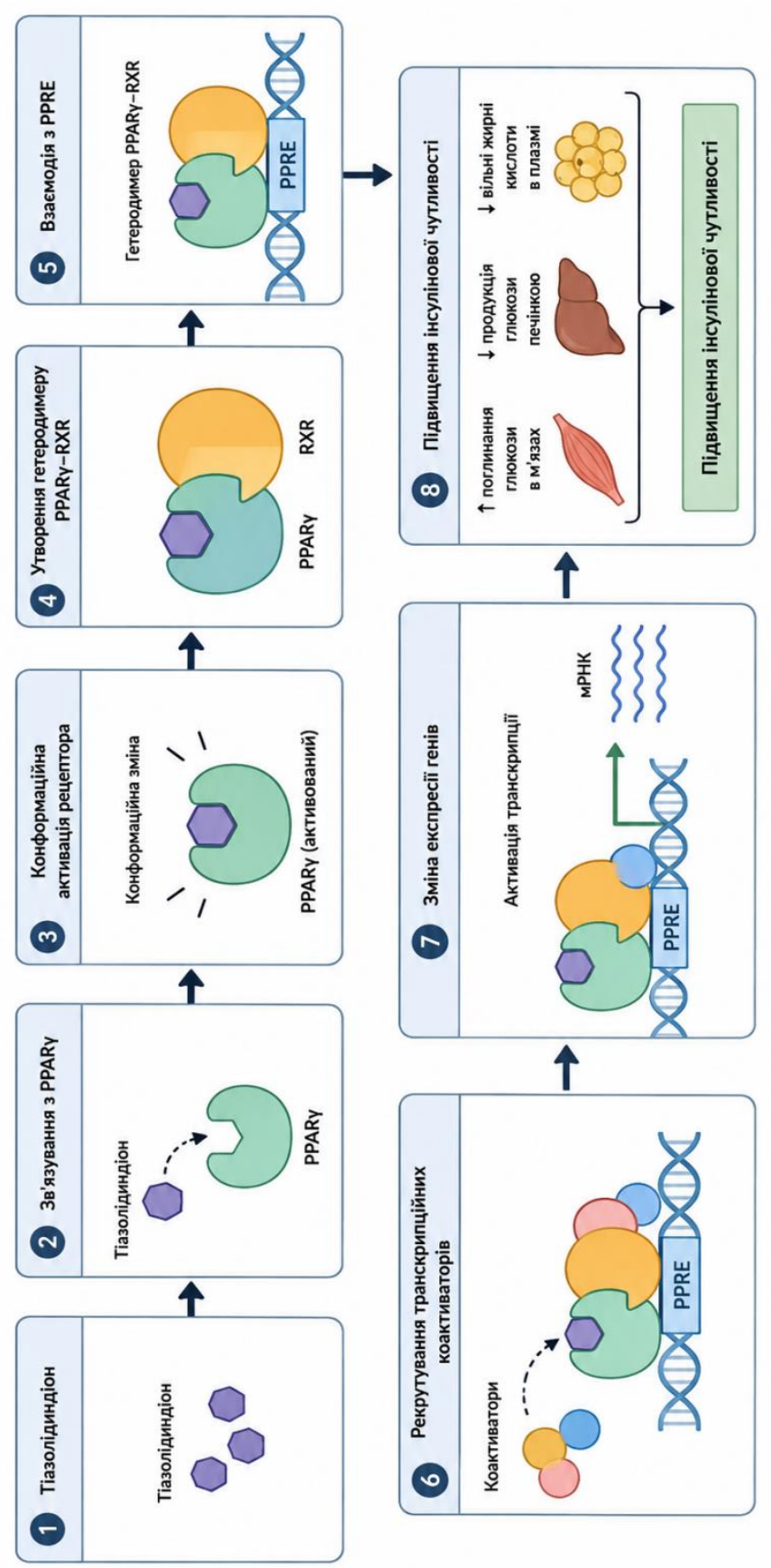


Рисунок 6.1. Механізм дії тіазолідиндіонів

Встановлено, що за умови ІР підвищується концентрація вільних жирних кислот у крові та посилюється ектопічне накопичення ліпідів у печінці, скелетних м'язах та інших органах. Це сприяє розвитку ліпотоксичності, порушенню внутрішньоклітинної інсулінової сигналізації та прогресуванню ІР. Тіазолідиндіони, активуючи PPARγ, підвищують здатність жирової тканини до захоплення та депонування жирних кислот, що сприяє зменшенню їх циркуляції та накопичення в неадипозних тканинах. Такий механізм отримав назву метаболічно сприятливого перерозподілу ліпідів. Відбувається зміщення депонування жирів від ектопічних локалізацій, зокрема печінки та скелетних м'язів до жирової тканини. Незважаючи на те, що цей процес може супроводжуватися збільшенням маси тіла, він одночасно здатний зменшувати ліпотоксичне навантаження на метаболічно важливі органи та покращувати їх інсулінову чутливість.

Важливою складовою механізму дії тіазолідиндіонів є модифікація ендокринної функції жирової тканини. Під впливом активації PPARγ змінюються синтез і секреція низки біологічно активних речовин адипокінів, серед яких особливе значення має адипонектин, що розглядається як один із ключових медіаторів інсуліносенситайзерної дії тіазолідиндіонів. Підвищення його продукції сприяє покращенню метаболізму глюкози, посиленню окиснення жирних кислот і зниженню ІР. Через системні ефекти адипонектину та зменшення концентрації вільних жирних кислот ТЗД можуть опосередковано покращувати інсулінову чутливість тканин, в яких експресія PPARγ є відносно невисокою.

Крім того, PPARγ бере участь у регуляції продукції прозапальних медіаторів (рис. 6.2).

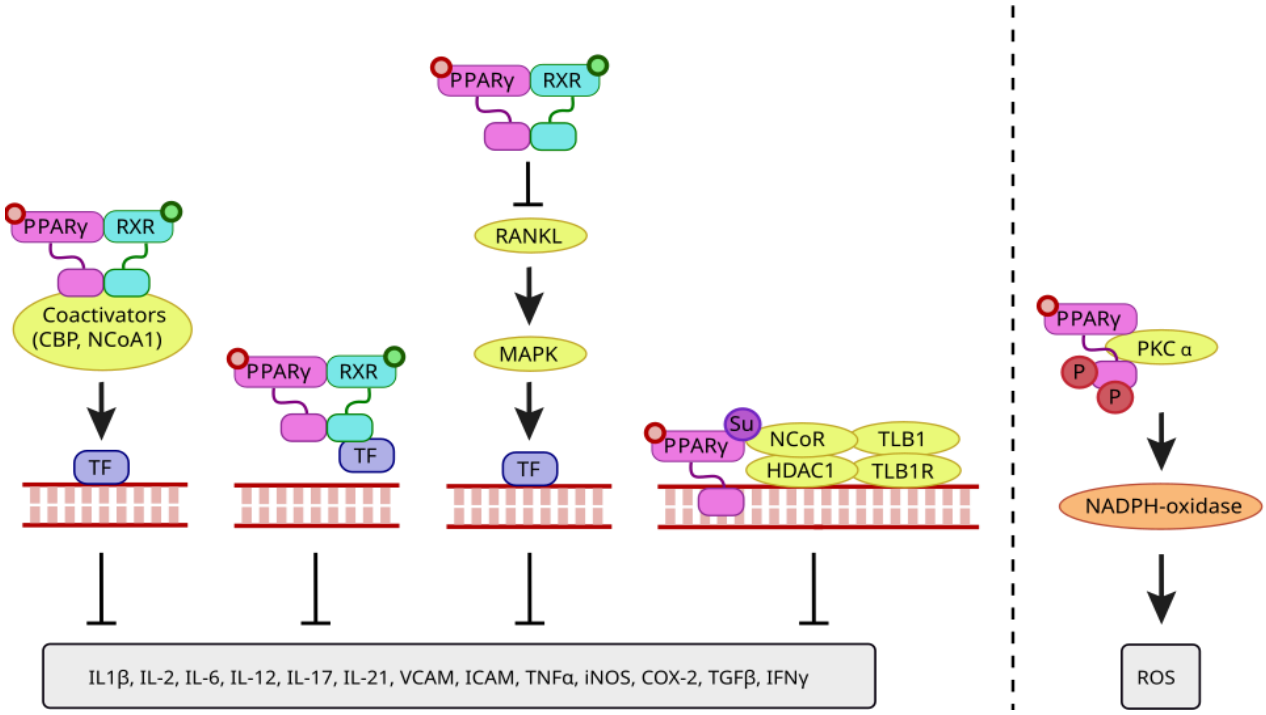


Рисунок 6.2. Тіазолідиндіон-ліганд-залежна трансрепресія опосередковує більшість протизапальних ефектів

Хронічне низькоінтенсивне запалення жирової тканини розглядається як важлива патогенетична ланка ІР. Активація PPARγ здатна модифікувати функціональну активність макрофагів і знижувати експресію окремих прозапальних генів (рис. 6.2), що додатково сприяє покращенню метаболічного гомеостазу.

Відомо, що процес інсулінозалежної утилізації глюкози також відбувається в скелетних м'язах, але експресія PPARγ у м'язовій тканині значно нижча, ніж у жировій тканині. Це стало підставою для концепції, згідно з якою значна частина інсуліносенситайзерного ефекту тіазолідиндіонів у м'язах є опосередкованою через зміни функціонального стану адипозної тканини. Зменшення концентрації циркулюючих вільних жирних кислот, зниження ектопічного накопичення ліпідів і зміна секреції адипокінів створюють умови для відновлення інсулінового сигналінгу та покращення поглинання глюкози скелетними м'язами. Аналогічно у печінці зменшення ліпотоксичності та покращення системної інсулінової чутливості сприяють зниженню надмірної продукції глюкози, характерної для ЦД2.

Таким чином, сучасна концепція фармакології тіазолідиндіонів передбачає, що ефективність препарату визначається не лише ступенем активації PPARγ. Важливе значення мають специфічна конформація рецептора після зв'язування ліганду, характер рекрутування коактиваторів і корепресорів, тканинна специфічність дії та спектр регульованих генів.

Зважаючи на те, що особливості хімічної будови активних молекул клінічно значущих похідних ТЗД, таких як троглітазон, розиглітазон та піоглітазон, впливають не тільки на їх хімічні, а й фармакологічні властивості, доцільно зупинитися на особливостях механізмів дії окремих представників ТЗД.

Троглітазон був одним із перших представників класу тіазолідиндіонів, механізм гіпоглікемічної дії якого пов'язаний з активацією PPARγ. Однак подальші молекулярно-біологічні дослідження показали, що характер взаємодії троглітазону з PPARγ є складнішим, ніж проста модель повного агонізму. У дослідженні Camp H.S. та співавторів продемонстровано, що троглітазон залежно від клітинного контексту може проявляти властивості часткового агоніста PPARγ, водночас в адипоцитах троглітазон міг демонструвати властивості повного агоніста. Ці результати свідчать, що фармакологічний ефект троглітазону залежить від клітинного типу, набору доступних транскрипційних кофакторів, структури PPRE та специфічної конформації комплексу «ліганд-рецептор». Отже, троглітазон може регулювати специфічні, хоча й частково перекривні набори генів порівняно з іншими тіазолідиндіонами.

Розиглітазон є високоефективним синтетичним агоністом PPARγ. Його дія супроводжується вираженою активацією PPARγ-залежної транскрипції та регуляцією генів, що контролюють адипогенез, метаболізм жирних кислот і глюкози, а також функціональний стан жирової тканини. Порівняльні дослідження троглітазону та розиглітазону продемонстрували, що різні ліганди одного рецептора можуть індукувати різні конформаційні стани PPARγ. У дослідженні Camp H. S. та співавторів розиглітазон забезпечував більш виражену транскрипційну активацію PPARγ в низці клітинних систем порівняно з

троглітазоном та ефективніше сприяв рекрутуванню коактиваторів. Водночас обидва препарати регулювали частково спільні, але не ідентичні набори генів. Основними фармакологічними наслідками активації PPARγ розиглітазоном є стимуляція функціонального дозрівання адипоцитів, зміна розподілу ліпідів, зниження концентрації вільних жирних кислот, підвищення рівня адипонектину та покращення інсулінової чутливості периферійних тканин.

Піоглітазон є агоністом PPARγ, який реалізує інсуліносенситайзерну дію через комплексну регуляцію функції жирової тканини та системного метаболізму. Під його впливом посилюється диференціювання адипоцитів, підвищується здатність жирової тканини до депонування жирних кислот, зменшується їх ектопічне накопичення та модифікується секреція адипокінів. Важливим наслідком дії піоглітазону є зменшення ліпотоксичного впливу на печінку та скелетні м'язи. В результаті покращується інсулінова чутливість периферійних тканин, зростає ефективність інсулінозалежної утилізації глюкози та знижується надмірна печінкова продукція глюкози.

Хоча класичним і основним механізмом дії ТЗД є активація PPARγ, сучасні дослідження свідчать, що фармакологічні ефекти окремих препаратів цього класу можуть включати додаткові PPARγ-незалежні механізми. Описаний вплив тіазолідиндіонів на мітохондріальні процеси, клітинний енергетичний метаболізм, сигнальні шляхи запалення та інші внутрішньоклітинні механізми. Проте саме PPARγ-залежна транскрипційна регуляція залишається фундаментальним механізмом, який пояснює основні інсуліносенситайзерні та метаболічні ефекти троглітазону, піоглітазону й розиглітазону.

6.2. Фармакокінетика тіазолідиндіонів

Фармакокінетичні властивості ТЗД визначають особливості їх терапевтичного застосування, тривалість інсуліносенситайзерного ефекту, кратність дозування та потенціал лікарських взаємодій. Незважаючи на те, що представники класу ТЗД мають спільну фармакодинамічну мішень у вигляді

ядерного рецептора PPARγ, вони характеризуються певними відмінностями за швидкістю абсорбції, біодоступністю, ступенем зв'язування з білками плазми, шляхами біотрансформації, активністю метаболітів та періодом напіввиведення. У клінічній практиці найбільш детально вивчено фармакокінетику троглітазону, піоглітазону та розиглітазону, хоча троглітазон нині має переважно історичне значення через його вилучення з фармацевтичного ринку через тяжку ідіосинкратичну гепатотоксичність.

Абсорбція та біодоступність. ТЗД добре абсорбуються після перорального застосування, що забезпечує їх використання переважно у формі пероральних лікарських засобів. Для піоглітазону характерна висока абсолютна біодоступність, яка становить близько 83%, при цьому максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години після прийому. Прийом їжі істотно не змінює загальну експозицію піоглітазону, тому препарат може застосовуватися незалежно від прийому їжі. Подібно до піоглітазону розиглітазон характеризується швидкою та практично повною абсорбцією: абсолютна біодоступність після перорального застосування становить приблизно 99%, а максимальна концентрація незміненого препарату досягається приблизно через 0,5-1,0 годину Таким чином, для обох препаратів швидке надходження в системний кровотік забезпечує відносно передбачуваний профіль концентрація–час.

Розподіл. Після надходження в системний кровотік ТЗД значною мірою зв'язуються з білками плазми, передусім з альбумінами. Високий ступінь зв'язування з білками обмежує частку вільного препарату, але водночас сприяє формуванню стабільного системного фармакокінетичного профілю. Для піоглітазону характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми, що також може мати значення при оцінці потенційних лікарських взаємодій. Водночас клінічне значення витіснення піоглітазону з білкових комплексів є обмеженим, оскільки визначальну роль у його фармакокінетичній поведінці відіграють печінковий метаболізм та утворення активних метаболітів.

Метаболізм піоглітазону. Піоглітазон інтенсивно метаболізується в печінці за участю системи цитохрому Р450. Основним ферментом його біотрансформації є CYP2C8, тоді як CYP3A4 бере участь у метаболізмі меншою мірою. В результаті утворюються декілька метаболітів, частина з яких має фармакологічну активність і може суттєво впливати на тривалість гіпоглікемічного ефекту препарату. Саме наявність активних метаболітів є однією з важливих особливостей фармакокінетики піоглітазону, оскільки забезпечує пролонгований метаболічний ефект навіть за відносно коротшого періоду напіввиведення вихідної сполуки. Період напіввиведення незміненого піоглітазону становить приблизно 5-9 годин, тоді як активні метаболіти характеризуються значно тривалішим періодом циркуляції. Сукупна дія препарату та його активних метаболітів пояснює можливість застосування піоглітазону один раз на добу. Переважна частина препарату виводиться після метаболічної трансформації. Ниркова екскреція незміненого піоглітазону є незначною, а приблизно 15-30% введеної дози виявляється в сечі переважно у вигляді метаболітів та їх кон'югатів. Отже, функціональний стан нирок меншою мірою визначає експозицію незміненого препарату, ніж функціональний стан печінки.

Фармакокінетичні дослідження продемонстрували, що інгібування CYP2C8 може істотно змінювати експозицію піоглітазону. Зокрема, одночасне застосування гемфіброзилу, потужного інгібітора CYP2C8, призводило до багаторазового збільшення AUC піоглітазону та подовження його періоду напіввиведення, що підтверджує провідну роль CYP2C8 у печінковому кліренсі препарату. Своєю чергою, генетичні варіанти CYP2C8 можуть бути одним із чинників міжіндивідуальної варіабельності фармакокінетичних параметрів піоглітазону. Отже, CYP2C8-залежний метаболізм має важливе значення для персоналізації фармакотерапії та оцінки потенційних лікарських взаємодій.

Метаболізм розиглітазону. Розиглітазон також характеризується швидкою та практично повною абсорбцією після перорального прийому. Його

біотрансформація відбувається переважно в печінці за участю CYP2C8, при цьому CYP2C9 відіграє другорядну роль. Основними метаболічними реакціями є N-деметилювання та гідроксилювання з подальшою кон'югацією метаболітів. Для незміненого розиглітазону характерний відносно короткий період напіввиведення приблизно 3-4 години, однак його метаболіти можуть циркулювати значно довше.

Особливістю фармакокінетики розиглітазону є можливість її модифікації генетичними варіантами CYP2C8. Дослідження продемонстрували, що носійство алеля CYP2C8*3 може асоціюватися з підвищенням метаболічного кліренсу та деяким скороченням періоду напіввиведення розиглітазону. Хоча абсолютна величина цих відмінностей є помірною, результати підтверджують роль фармакогенетичних факторів у формуванні індивідуальної фармакокінетичної відповіді на ТЗД.

Фармакокінетика троглітазону. Троглітазон, перший представник ТЗД, який отримав широке клінічне застосування, характеризувався складним профілем біотрансформації. Препарат активно метаболізувався в печінці шляхом сульфатування, глюкуронідації та окиснення з утворенням декількох метаболітів, серед яких особливе значення мали сульфатний кон'югат M1 та хіноновий метаболіт M3. Період напіввиведення троглітазону становив приблизно 7,6-24 години, що дозволяло застосовувати його один раз на добу. На відміну від піоглітазону та розиглітазону, фармакокінетична характеристика троглітазону має особливе токсикологічне значення. Окиснення препарату за участю CYP2C8 та CYP3A4 може призводити до утворення реактивного хінонового метаболіту, який розглядається як один із потенційних чинників оксидативного стресу, виснаження внутрішньоклітинного глутатіону та розвитку медикаментозного ураження печінки. У пацієнтів із порушенням функції печінки концентрації троглітазону та його основних метаболітів підвищувалися, що додатково підкреслює значення печінкової біотрансформації для його фармакокінетики.

Фармакокінетичні лікарські взаємодії. Метаболізм ТЗД за участю ізоферментів CYP створює передумови для клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій. Найбільш вираженими є взаємодії, пов'язані з CYP2C8. Зокрема, гемфіброзил істотно підвищує системну експозицію піоглітазону, тоді як індуктори CYP2C8, наприклад, рифампіцин, можуть знижувати його концентрацію та AUC. Аналогічні закономірності спостерігалися для розиглітазону, для якого індукція ферментної активності може супроводжуватися зниженням системної експозиції. Водночас клінічна значущість конкретної взаємодії залежить від потужності інгібітора або індуктора, тривалості комбінованої терапії, генетичних особливостей пацієнта та наявності супутніх порушень функції печінки.

Слід зазначити, що фармакокінетичні взаємодії ТЗД не обмежуються лише змінами активності CYP. Важливе значення можуть мати також зміни транспорту препаратів, кон'югації метаболітів та особливості їх ниркової або жовчної екскреції. Однак для клінічної практики найбільш обґрунтованим залишається врахування CYP2C8-залежного метаболізму піоглітазону та розиглітазону, особливо при призначенні препаратів, здатних суттєво інгібувати або індукувати цей фермент.

Вплив віку, функції нирок і печінки на фармакокінетику ТЗД. Фармакокінетичний профіль піоглітазону загалом характеризується відносною стабільністю у пацієнтів різного віку та при порушенні функції нирок, що пояснюється переважно печінковим метаболізмом препарату та незначною нирковою екскрецією незміненого препарату. Водночас при печінковій недостатності потенційно можливе підвищення системної експозиції ТЗД внаслідок зниження метаболічного кліренсу. Особливого значення це набуває для препаратів із вираженою печінковою біотрансформацією та для пацієнтів із вихідним ураженням печінки.

Фармакокінетика тіазолідиндіонів характеризується високою пероральною біодоступністю, переважно печінковим метаболізмом та значною

роллю системи CYP450 у формуванні їх системної експозиції. Піоглітазон відрізняється наявністю фармакологічно активних метаболітів, що подовжують його метаболічний ефект, тоді як для розиглітазону характерний коротший період напіввиведення вихідної сполуки та переважний CYP2C8-залежний метаболізм. Троглітазон мав складний метаболічний профіль із формуванням реактивних токсичних метаболітів, що поряд з іншими механізмами вважаються причиною його гепатотоксичності.

Таким чином, фармакокінетичні відмінності між окремими ТЗД мають не лише теоретичне, а й безпосереднє клінічне застосування, оскільки визначають тривалість дії препаратів, ризик лікарських взаємодій та особливості їх застосування у пацієнтів із супутньою патологією.

6.3. Клінічне застосування тіазолідиндіонів

ТЗД є представниками класу пероральних інсуліносенситайзерів і на відміну від секретагогів інсуліну не стимулюють безпосередньо секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози, а підвищують чутливість периферійних тканин до ендогенного інсуліну. На відміну від більшості традиційних цукрознижувальних препаратів ТЗД принципово орієнтовані на корекцію ІР. Їх фармакодинамічний ефект пов'язаний із активацією PPAR-γ та подальшою зміною транскрипції генів, які регулюють метаболізм глюкози та ліпідів. PPAR-γ переважно експресується в жировій тканині, тому адипоцити відіграють центральну роль у фармакологічній дії ТЗД. Під впливом препаратів відбувається зміна функціонального стану жирової тканини, що супроводжується перерозподілом ліпідів і зміною секреції адипокінів. Це, своєю чергою, може покращувати чутливість до інсуліну в м'язовій та печінковій тканинах. До основних метаболічних ефектів ТЗД належать підвищення чутливості периферійних тканин до інсуліну, збільшення інсулінозалежного захоплення глюкози, зменшення концентрації циркулюючих вільних жирних

кислот, модифікація диференціації адипоцитів, підвищення рівня адипонектину, покращення окремих показників ліпідного обміну та зниження потреби в компенсаторній гіперінсулінемії.

Гіпоглікемічний ефект ТЗД розвивається поступово, оскільки пов'язаний із модифікацією експресії генів і синтезом відповідних білків. Тому на відміну від препаратів, дія яких безпосередньо змінює концентрацію глюкози в крові, максимальний метаболічний ефект ТЗД формується протягом декількох тижнів терапії. Основним результатом є зниження ІР, підвищення утилізації глюкози скелетними м'язами та жировою тканиною і зменшення надмірної продукції глюкози печінкою.

Першим представником ТЗД, який отримав широке клінічне застосування, був троглітазон і відіграв важливу роль у становленні концепції фармакологічної інсуліносенситайзації. Його фармакодинамічна дія відповідала загальному механізму класу та була пов'язана з активацією PPARγ, підвищенням чутливості до інсуліну та покращенням утилізації глюкози. Застосування троглітазону супроводжувалося зниженням рівня глюкози та HbA1c, покращенням периферійної інсулінової чутливості та сприятливими змінами деяких показників ліпідного обміну. Водночас його клінічне застосування було обмежене розвитком тяжкої ідіосинкратичної гепатотоксичності. Внаслідок повідомлень про випадки гострого медикаментозного ураження печінки, включаючи фатальну печінкову недостатність, препарат вилучений з ринку.

Гепатотоксичність троглітазону, ймовірно, мала багатофакторну природу та могла бути пов'язана як з особливостями його метаболізму, так і з утворенням реактивних метаболітів (див. підрозділ 6.2) й індивідуальними особливостями пацієнтів. Саме досвід застосування троглітазону став важливим етапом у формуванні сучасних підходів до оцінки безпеки ТЗД та контролю функції печінки при фармакотерапії.

Отже, троглітазон мав виражену інсуліносенситайзерну активність, однак несприятливий профіль безпеки суттєво обмежив його терапевтичну цінність і спричинив припинення його клінічного використання.

Представником ТЗД із вираженою PPARγ-агоністичною активністю та одним із найбільш тривало використовуваних препаратів цього класу є піоглітазон. Основним фармакодинамічним ефектом піоглітазону є підвищення чутливості тканин до інсуліну, що супроводжується покращенням периферійної утилізації глюкози та зниженням печінкової продукції глюкози.

Піоглітазон сприяє диференціації преадипоцитів на більш функціонально зрілі адипоцити та перерозподілу ліпідів із метаболічно несприятливих ектопічних депо до підшкірної жирової тканини. Зменшення концентрації циркулюючих вільних жирних кислот та ліпотоксичного навантаження сприяє відновленню інсулінового сигналінгу в печінці та скелетних м’язах.

Важливим компонентом дії піоглітазону є модифікація секреції адипокінів. Підвищення рівня адипонектину асоціюється з посиленням окиснення жирних кислот, покращенням інсулінової чутливості та потенційним зниженням системного запального навантаження. Крім того, активація PPARγ може впливати на функціональний стан макрофагів та експресію прозапальних медіаторів, що розглядається як один із механізмів додаткових метаболічних ефектів ТЗД (рис. 6.2).

Піоглітазон також характеризується певними сприятливими змінами ліпідного профілю. Порівняно з розиглітазоном він, як правило, має більш виражений позитивний вплив на рівень тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ та деякі характеристики частинок ХС-ЛПНЩ. У клінічних дослідженнях піоглітазон демонстрував потенційні сприятливі ефекти щодо деяких атеросклеротичних і серцево-судинних кінцевих точок, однак ці результати необхідно інтерпретувати з урахуванням ризику затримки рідини та серцевої недостатності, характерного для всього класу ТЗД.

До основних небажаних реакцій піоглітазону належать збільшення маси тіла, периферійні набряки, затримка натрію та рідини, а також підвищення ризику розвитку або декомпенсації серцевої недостатності. Механізм затримки рідини пов’язують, зокрема, з PPARγ-залежною регуляцією ниркової реабсорбції

натрію та збільшенням об’єму циркулюючої плазми. Окрім того, тривале застосування ТЗД асоціюється з підвищенням ризику переломів, особливо в жінок.

Доведене, що піоглітазон характеризується сприятливим співвідношенням між вираженістю інсуліносенситайзерного ефекту та метаболічними властивостями, однак його застосування потребує оцінки ризику затримки рідини, серцевої недостатності, збільшення маси тіла та переломів.

Розиглітазон є високоселективним агоністом PPARγ, фармакодинамічна дія якого реалізується через підвищення чутливості тканин до інсуліну. Подібно до піоглітазону препарат сприяє покращенню периферійного захоплення глюкози, зменшенню ІР та зниженню концентрації глюкози й HbA1c у пацієнтів із ЦД2.

Однією з особливостей розиглітазону є його вплив на жировий та ліпідний обмін. Препарат сприяє підвищенню чутливості адипозної тканини до інсуліну, змінює характер розподілу жирової тканини та може підвищувати рівень ХС-ЛПВЩ. Водночас порівняно з піоглітазоном розиглітазон може більшою мірою підвищувати рівень ХС-ЛПНЩ та аполіпопротеїну В.

Як і інші ТЗД, розиглітазон може спричиняти збільшення маси тіла та затримку рідини. PPARγ-залежна стимуляція ниркової реабсорбції натрію може призводити до збільшення об’єму плазми та розвитку периферійних набряків, що в окремих пацієнтів може сприяти виникненню або декомпенсації серцевої недостатності.

Особливе місце в історії застосування розиглітазону посідає проблема його серцево-судинної безпеки. Результати окремих клінічних досліджень і метааналізів викликали занепокоєння щодо можливого підвищення ризику ішемічних серцево-судинних подій. У порівняльному метааналізі спостережень, що охопив близько 810 000 користувачів ТЗД, застосування розиглітазону порівняно з піоглітазоном асоціювалося з вищою ймовірністю інфаркту міокарда, серцевої недостатності та смерті. Водночас інтерпретація цих

результатів потребує врахування обмежень спостережень і відмінностей між популяціями пацієнтів.

Таким чином, розиглітазон продемонстрував високу ефективність як інсуліносенситайзер, однак його клінічне застосування було істотно обмежене питаннями серцево-судинної безпеки. На відміну від метаболічного ефекту, який є переважно PPARγ-залежним і подібним до інших ТЗД, відмінності між препаратами щодо серцево-судинного профілю можуть бути зумовлені як особливостями їхнього впливу на ліпідний обмін, так і PPARγ-незалежними механізмами.

Незважаючи на спільну молекулярну мішень, троглітазон, піоглітазон і розиглітазон відрізняються за фармакокінетичними властивостями, тривалістю дії, метаболічними ефектами та профілем безпеки. Троглітазон має переважно історичне значення через гепатотоксичність. Піоглітазон характеризується найбільш сприятливим серед представлених ТЗД профілем щодо ліпідного обміну та продемонстрованими кардіометаболічними перевагами, хоча супроводжується ризиком затримки рідини та серцевої недостатності. Розиглітазон має виражену інсуліносенситайзерну активність, але його застосування стало предметом значних дискусій щодо серцево-судинної безпеки.

Отже, клінічний профіль окремих препаратів не є ідентичним: троглітазон продемонстрував неприйнятний ризик гепатотоксичності, тоді як піоглітазон і розиглітазон мають спільні класові небажані ефекти такі, як збільшення маси тіла, затримка рідини та ризик серцевої недостатності при відмінностях у ліпідному та серцево-судинному профілях. Саме співвідношення між вираженістю інсуліносенситайзерного ефекту, метаболічними перевагами та органоспецифічною токсичністю визначає клінічну цінність окремих представників класу.

6.4. Побічні ефекти тіазолідиндіонів

Незважаючи на доведену ефективність ТЗД як інсуліносенситайзерів, їх клінічне застосування обмежується за рахунок низки небажаних реакцій. Більшість побічних ефектів класу пов'язана з фармакологічною активацією PPARγ та подальшою транскрипційною регуляцією генів, залучених не лише до метаболізму глюкози, а й до регуляції адипогенезу, ниркового транспорту натрію, кісткового ремоделювання та судинно-ендотеліальних процесів. Водночас окремі представники класу мають специфічні небажані ефекти, що визначають відмінності їхнього клінічного профілю безпеки.

Однією з характерних особливостей ТЗД є збільшення маси тіла. Цей ефект має комплексну природу та пов'язаний, насамперед, зі стимуляцією адипогенезу, збільшенням депонування тригліцеридів у жировій тканині та затримкою рідини. Активація PPARγ сприяє диференціації преадипоцитів та формуванню нових адипоцитів, що може супроводжуватися збільшенням маси жирової тканини. Водночас таке збільшення маси тіла не обов'язково відображає погіршення метаболічного стану, оскільки частково супроводжується перерозподілом ліпідів із ектопічних депо до жирової тканини. Однак у клінічному аспекті виражене збільшення маси тіла може знижувати прихильність пацієнтів до лікування та погіршувати загальний кардіометаболічний профіль.

Затримка натрію та рідини належить до найбільш характерних класових побічних ефектів ТЗД. Вона може проявлятися периферійними набряками, збільшенням об'єму плазми та підвищенням маси тіла. Одним із механізмів цього ефекту вважають активацію PPARγ у нирках із подальшим посиленням реабсорбції натрію в дистальних відділах нефрону, зокрема через регуляцію епітеліальних натрієвих каналів. Затримка рідини є дозозалежною та може бути більш вираженою при комбінованому застосуванні ТЗД з інсуліном. За даними сучасних рекомендацій, ризик набряків, затримки рідини та збільшення маси тіла

є однією з основних причин обмеження використання піоглітазону в окремих категорій пацієнтів.

Найбільш клінічно значущим наслідком затримки рідини є підвищення ризику розвитку або декомпенсації серцевої недостатності. На відміну від деяких інших небажаних реакцій цей ефект має добре підтверджений класовий характер. Збільшення об'єму внутрішньосудинної рідини спричиняє підвищення навантаження на серце через попереднє застосування препарату і після цього, що в пацієнтів із латентною або вже сформованою дисфункцією міокарда може спричинити клінічну маніфестацію серцевої недостатності. Дані клінічних досліджень та метааналізів демонструють стійкий зв'язок застосування ТЗД із підвищенням ризику серцевої недостатності та госпіталізації з цього приводу. Саме тому сучасні стандарти лікування цукрового діабету рекомендують уникати застосування ТЗД для пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю.

Важливо, що підвищення ризику серцевої недостатності не обов'язково означає прямий кардіотоксичний вплив ТЗД на міокард. Провідним механізмом вважають плазмооб'ємну експансію внаслідок затримки натрію та води, яка може бути особливо небезпечною для пацієнтів із порушеною насосною функцією серця.

Таким чином, оцінка ризику серцевої недостатності при призначенні ТЗД має ґрунтуватися не лише на наявності кардіальної патології, а й на клінічних ознаках затримки рідини, супутній інсулінотерапії та інших факторах ризику.

Наступною важливою групою небажаних реакцій є порушення кісткового метаболізму та підвищення ризику переломів. Доведено, що тривале застосування ТЗД асоціюється зі збільшенням частоти переломів, особливо у жінок у постменопаузальному періоді. Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень показав підвищення загального ризику переломів при застосуванні піоглітазону та розиглітазону, найбільш вираженим цей ефект був у жінок. Потенційним механізмом вважають PPARγ-залежне зміщення диференціації

мезенхімальних стовбурових клітин у напрямку адипогенезу за рахунок остеобластогенезу, що може призводити до зниження кісткової мінеральної щільності. Отже, тривала терапія ТЗД потребує особливої обережності щодо пацієнтів із високим вихідним ризиком остеопорозу та переломів.

До інших клінічно значущих небажаних реакцій належить макулярний набряк, описаний переважно при застосуванні піоглітазону та розиглітазону. Його розвиток може бути пов’язаний із затримкою рідини та підвищенням проникності мікросудин сітківки. Для пацієнтів з ЦД2, які вже мають діабетичну ретинопатію або інші захворювання сітківки, цей ризик потребує особливої уваги. Сучасні рекомендації також включають макулярний набряк до переліку станів, за яких застосування піоглітазону потребує обережності.

Гепатотоксичність має особливе значення в історії розвитку ТЗД. Найбільш вираженою вона була характерною для троглітазону, застосування якого супроводжувалося випадками тяжкого медикаментозного ураження печінки, включаючи гостру печінкову недостатність із летальними наслідками. Саме гепатотоксичність стала основною причиною вилучення троглітазону з ринку. Водночас тяжке медикаментозне ураження печінки не розглядається як типовий класовий ефект сучасних ТЗД: піоглітазон і розиглітазон значно рідше спричиняють клінічно значуще гостре ураження печінки. Таким чином, досвід троглітазону продемонстрував необхідність диференційованої оцінки безпеки окремих представників класу, став одним із ключових прикладів значення постмаркетингового фармаконагляду.

Окрему дискусію становить можливий зв’язок піоглітазону з ризиком раку сечового міхура. Результати епідеміологічних досліджень є неоднорідними: в окремих роботах виявлялася асоціація між тривалим або високодозовим застосуванням піоглітазону та підвищеним ризиком раку сечового міхура, тоді як інші дослідження не підтвердили наявності однозначного причинно-наслідкового зв’язку. Систематичні огляди наголошують на можливості дозо- та часозалежного сигналу, однак інтерпретація таких даних ускладнюється

потенційним впливом супутніх факторів, відмінностями дизайну досліджень та залишковим змішуванням. Тому цей аспект безпеки доцільно розглядати як потенційний ризик, а не як безумовно доведений класовий ефект.

Гіпоглікемія при монотерапії ТЗД виникає відносно зрідка, оскільки механізм дії препаратів полягає у підвищенні чутливості тканин до ендогенного інсуліну, а не у стимуляції його секреції. Однак при комбінуванні ТЗД з інсуліном або препаратами, що стимулюють секрецію інсуліну, імовірність гіпоглікемічних епізодів може зростати внаслідок сукупного фармакодинамічного ефекту. Таким чином, низький ризик гіпоглікемії є однією з фармакологічних переваг ТЗД у порівнянні з інсуліносекретагогами, проте не виключає необхідності контролю глікемії при комбінованій терапії.

Для розиглітазону особливе значення мали питання серцево-судинної безпеки. Після публікації метааналізів, які продемонстрували можливе підвищення ризику інфаркту міокарда, безпека препарату стала предметом широкої наукової регуляторної дискусії. Водночас результати різних досліджень були неоднорідними, а подальші аналізи не дозволили однозначно встановити величину додаткового серцево-судинного ризику. Важливо розмежовувати цей потенційний ризик від добре встановленого класового ризику серцевої недостатності, який стосується ТЗД загалом.

Отже, профіль небажаних реакцій ТЗД є комплексним і гетерогенним. До найбільш характерних класових ефектів належать збільшення маси тіла, затримка натрію та рідини, перифеійчні набряки, підвищення ризику серцевої недостатності та переломів; додатково можуть виникати макулярний набряк і рідше інші метаболічні та органоспецифічні ускладнення. При цьому окремі небажані реакції мають препарат-специфічний характер: тяжка гепатотоксичність стала визначальною проблемою троглітазону, тоді як для піоглітазону актуальними залишаються затримка рідини, СН, збільшення маси тіла, переломи та потенційний ризик раку сечового міхура.

Таким чином, сучасна оцінка безпеки ТЗД повинна базуватися на індивідуальному співвідношенні «користь-ризик» з урахуванням серцево-судинного статусу, ризику переломів, маси тіла, функції печінки, офтальмологічного анамнезу та супутньої фармакотерапії.

6.5. Обмеження застосування тіазолідиндіонів

Незважаючи на доведену ефективність ТЗД у зниженні ІР та покращенні глікемічного контролю при ЦД2, їх використання в сучасній клінічній практиці суттєво обмежене несприятливим профілем безпеки та наявністю альтернативних цукрознижувальних засобів із доведеною кардіо- та нефропротекторною дією.

Найбільш вагомим обмеженням застосування ТЗД є СН. Активація PPARγ у нирках може посилювати реабсорбцію натрію та води, що призводить до збільшення об’єму циркулюючої плазми, периферійних набряків і збільшення попереднього навантаження на серце. У пацієнтів з порушеною систолічною або діастолічною функцією міокарда така плазмооб’ємна експансія може сприяти декомпенсації СН.

Зв’язок між застосуванням ТЗД та підвищенням ризику СН підтверджений рандомізованими дослідженнями та метааналізами. При цьому ризик є класовим і характерний як для піоглітазону, так і для розиглітазону. Сучасні рекомендації ADA 2026 року прямо зазначають, що ТЗД мають стійкий зв’язок із підвищеним ризиком СН і не застосовуватися для пацієнтів із серцевою недостатністю. Особливо несприятливим є застосування ТЗД у поєднанні з інсуліном, оскільки така комбінація може посилювати затримку рідини.

Отже, наявність симптоматичної СН є одним із ключових факторів, що обмежують призначення ТЗД. Для пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком або факторами, що сприяють розвитку СН, перевагу доцільно надавати

цукрознижувальним препаратам, для яких доведене зниження ризику госпіталізації з приводу СН та інших серцево-судинних подій.

Іншим суттєвим обмеженням є збільшення маси тіла, яке є характерним фармакологічним ефектом ТЗД. Воно зумовлене поєднанням стимуляції адипогенезу та затримки натрію і води. Активація PPARγ сприяє диференціації преадипоцитів та накопиченню тригліцеридів у жировій тканині, що забезпечує метаболічно сприятливий перерозподіл ліпідів, але водночас може супроводжуватися збільшенням загальної маси тіла. Цей ефект має особливе клінічне значення у пацієнтів із ожирінням, метаболічним синдромом та високим серцево-судинним ризиком, для яких зменшення або стабілізація маси тіла є важливою складовою комплексної терапії. Саме тому сучасні алгоритми лікування ЦД2 дедалі частіше віддають перевагу препаратам, які сприяють зниженню маси тіла або мають нейтральний вплив на неї.

Тривале застосування ТЗД асоціюється з підвищенням ризику переломів; це є ще одним важливим обмеженням їх використання. Найбільш виражений цей ефект спостерігається в жінок, особливо в постменопаузальному періоді, а також у пацієнтів похилого віку та осіб із вихідним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини.

Молекулярною основою цього ефекту вважають активацію PPARγ у клітинах-попередниках кісткової та жирової тканин. Під впливом ТЗД відбувається зміщення диференціації мезенхімальних стовбурових клітин у бік адипогенезу за рахунок остеобластогенезу, що потенційне призводить до зниження формування кісткової тканини та підвищення її крихкості.

За сучасними рекомендаціями, при виборі цукрознижувальної терапії необхідно враховувати індивідуальний ризик переломів, а застосування ТЗД є менш бажаним для пацієнтів із високим ризиком остеопорозу, особливо в жінок після менопаузи та осіб похилого віку. Таким чином, стан кісткової тканини є важливим компонентом оцінки безпеки тривалої терапії ТЗД.

Потенційним обмеженням терапії ТЗД є макулярний набряк, описаний переважно при застосуванні піоглітазону. Вважають, що його розвиток може бути пов’язаний із системною затримкою рідини та змінами проникності мікросудин сітківки. Хоча абсолютний ризик цього ускладнення відносно невисокий, клінічна значущість його потенційно висока через можливе погіршення центрального зору.

Особливої обережності потребують пацієнти з діабетичною ретинопатією, попереднім макулярним набряком або іншими офтальмологічними захворюваннями. Сучасні рекомендації ADA (2026) включають макулярний набряк до переліку станів, за яких застосування піоглітазону потребує обережності. У разі появи або прогресування порушень зору необхідне офтальмологічне обстеження та перегляд доцільності подальшої терапії.

Окремим питанням безпеки піоглітазону залишається його потенційний зв’язок із раком сечового міхура. Результати клінічних та епідеміологічних досліджень щодо цього питання є неоднорідними, тому однозначний причинно-наслідковий зв’язок остаточно не встановлений. Водночас сучасні рекомендації ADA (2026) рекомендують не застосовувати піоглітазон пацієнтам з активним раком сечового міхура та з обережністю призначати його особам із раніше перенесеним раком сечового міхура; при цьому зазначено, що сигнал потенційного ризику може бути пов’язаний із більшою кумулятивною експозицією, зокрема тривалішим застосуванням та вищими дозами.

Таким чином, наявність активної пухлини сечового міхура є важливим обмеженням застосування піоглітазону, тоді як при анамнезі такого захворювання необхідна індивідуальна оцінка співвідношення потенційної користі та ризику. Водночас цей ризик не слід автоматично екстраполювати на всі ТЗД, оскільки найбільше клінічне значення він має саме для піоглітазону.

Обмеження при захворюваннях печінки мають особливе історичне значення для ТЗД у зв’язку з тяжкою гепатотоксичністю троглітазону, яка стала причиною його вилучення з фармацевтичного ринку. Троглітазон демонстрував

ідіосинкратичне медикаментозне ураження печінки, в тому числі випадки гострої печінкової недостатності з летальними наслідками. Цей досвід істотно вплинув на підходи до доклінічної та клінічної оцінки безпеки нових представників класу.

Сучасні ТЗД піоглітазон і розиглітазон мають значно сприятливіший профіль щодо тяжкої гепатотоксичності, проте їх застосування пацієнтам із активним захворюванням печінки потребує клінічної обережності. Відповідно наявність значущого порушення функції печінки або незрозумілого підвищення активності трансаміназ має враховуватися під час вибору цукрознижувальної терапії.

Щодо пацієнтів похилого віку застосування ТЗД потребує особливо ретельної оцінки співвідношення «користь-ризик». Це пов’язане з більшим поширенням СН, остеопорозу, падінь, переломів, порушень зору та поліфармації в цій віковій групі. Затримка рідини та збільшення маси тіла можуть погіршувати функціональний стан пацієнта, тоді як підвищення ризику переломів може мати серйозні наслідки для людей похилого віку.

ADA (2026) рекомендує застосовувати піоглітазон пацієнтам похилого віку лише у певних випадках і з особливою обережністю за наявності або ризику СН, затримки рідини, збільшення маси тіла, остеопорозу, падінь, переломів чи макулярного набряку. Застосування нижчих доз у складі комбінованої терапії може сприяти зменшенню вираженості деяких небажаних ефектів.

Фармакодинамічна специфіка ТЗД визначає ще одне практичне обмеження: відносно повільний розвиток максимального гіпоглікемічного ефекту при необхідності швидкого контролю глікемії. Оскільки препарати діють шляхом транскрипційної регуляції експресії генів і зміни синтезу білків, їх дія розвивається повільно, а повний терапевтичний ефект може формуватися протягом декількох тижнів.

Тому ТЗД не є оптимальним вибором у ситуаціях, що потребують швидкого зниження глікемії. Для пацієнтів із вираженою декомпенсацією ЦД2,

симптоматичною гіперглікемією або необхідністю швидкого досягнення цільових показників перевага може надаватися препаратам із більш швидким початком дії або інсулінотерапії залежно від клінічної ситуації.

Профіль безпеки ТЗД може погіршуватися при застосуванні в комбінаціях із деякими іншими цукрознижувальними препаратами. Найбільш вираженою є комбінація з інсуліном, яка може посилювати затримку рідини, периферійні набряки та ризик СН. При поєднанні ТЗД з інсуліносекретагогами або інсуліном також може підвищуватися ризик гіпоглікемії, хоча самі ТЗД при монотерапії характеризуються низьким ризиком гіпоглікемічних епізодів.

Таким чином, при комбінованій фармакотерапії необхідно оцінювати не лише потенційне посилення цукрознижувального ефекту, але й можливе сумування небажаних реакцій. Особливого значення набуває вибір мінімальної ефективної дози та регулярна оцінка переносимості лікування.

Сукупність наведених обмежень пояснює поступове зменшення ролі ТЗД у сучасних алгоритмах лікування ЦД2. На відміну від періоду активного впровадження піоглітазону та розиглітазону, коли інсуліносенситайзери займали важливе місце серед пероральних цукрознижувальних засобів, сучасний вибір терапії дедалі більше визначається не лише ефективністю щодо HbA1c, а й впливом на масу тіла, серцево-судинні та ниркові кінцеві точки, ризик СН і безпеку кісткової тканини.

Водночас повне виключення ТЗД із терапевтичного арсеналу було би не обґрунтованим. Піоглітазон зберігає клінічну цінність для певних категорій пацієнтів, зокрема завдяки вираженому інсуліносенситайзерному ефекту та потенційним сприятливим ефектам при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки та стеатогепатиті. Стандарти ADA 2026 допускають застосування піоглітазону пацієнтам із ЦД2 та біопсійно підтвердженим MASH або високим ризиком фіброзу як один із можливих фармакотерапевтичних підходів. Отже, сучасне значення ТЗД доцільно визначати не як універсальну

терапію першої лінії, а як селективний варіант патогенетично орієнтованої фармакотерапії, застосування якого потребує ретельного відбору пацієнтів.

Таким чином, основними обмеженнями застосування тіазолідиндіонів є підвищений ризик затримки рідини та серцевої недостатності, збільшення маси тіла, переломів і макулярного набряку, а для піоглітазону – необхідність обережності при активному або перенесеному раку сечового міхура. Додатковими чинниками, що обмежують їх використання, є повільний розвиток гіпоглікемічного ефекту, несприятливий профіль для пацієнтів похилого віку та посилення затримки рідини при комбінації з інсуліном.

Отже, в сучасній фармакотерапії ЦД2 ТЗД доцільно застосовувати вибірково з урахуванням індивідуального профілю кардіоваскулярного, кісткового, офтальмологічного та онкологічного ризику та за умови постійного моніторингу переносимості терапії.

РОЗДІЛ 7. ІНГІБІТОРИ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗИ

Шаповал О. М.

Основними клінічно значущими представниками класу пероральних гіпоглікемічних інгібіторів α-глюкозидази (ІАГ) для лікування ЦД2 є акарбоза, міглітол і воглібоза. Акарбоза стала першим широко застосовним представником ІАГ в багатьох країнах для лікування ЦД2 з 1990 р. минулого століття і стала прототипом решти ІАГ міглітолу та воглібози. У США FDA схвалило акарбозу у 1995 р. а міглітол – у 1996 р.; їх поява розширила терапевтичні можливості корекції ЦД2, особливо для пацієнтів із вираженою постпрандіальною гіперглікемією. Воглібоза був розроблений японською компанією Takeda Pharmaceutical Company і тому його вперше схвалили та випустили на ринок у Японії у 1994 році. Незважаючи на те, що воглібоза активно використовується в багатьох країнах Азії (наприклад, в Індії, Японії) та Східної Європи (включаючи Україну), на американський фармацевтичний ринок вона так і не вийшла.

Фармакологічна дія інгібіторів ІАГ спрямована переважно на пригнічення ферментативного перетравлення вуглеводів у просвіті та на щітковій облямівці тонкого кишківника. На відміну від препаратів, які безпосередньо впливають на секрецію інсуліну або периферійну інсулінорезистентність, ІАГ реалізують свій основний ефект на етапі надходження глюкози з кишківника в системний кровотік.

Фізіологічне перетравлення харчових вуглеводів передбачає послідовний гідроліз складних полісахаридів до олігосахаридів і дисахаридів, а потім і до моносахаридів, здатних абсорбуватися ентероцитами. На першому етапі панкреатична α-амілаза розщеплює крохмаль та інші складні полісахариди з утворенням олігосахаридів, мальтози та декстринів. На завершальному етапі мембранозв’язані ферменти щіткової облямівки ентероцитів мальтаза, сахараза, ізомальтаза та глюкоамілаза гідролізують ці сполуки до глюкози та інших моносахаридів.

Акарбоза, воглібоза та міглітол є структурними аналогами вуглеводів і діють переважно як конкурентні та оборотні інгібітори ферментів, що беруть участь у кінцевій стадії перетравлення вуглеводів. Унаслідок цього процес гідролізу полісахаридів і дисахаридів сповільнюється, а надходження глюкози до крові після прийому їжі стає більш поступовим. Саме тому основним фармакодинамічним ефектом препаратів цієї групи є зменшення постпрандіальної глікемії, тоді як вплив на глікемію натще зазвичай є менш вираженим.

7.1. Механізм дії інгібіторів α-глюкозидази

Механізм дії акарбози, воглібози та міглітолу ґрунтується на оборотному конкурентному інгібуванні ферментів, які забезпечують кінцевий етап перетравлення харчових вуглеводів у тонкому кишківнику. Їх дія не залежить від безпосередньої стимуляції секреції інсуліну, тому ІАГ принципово відрізняються від похідних сульфонілсечовини та глінідів. Незважаючи на структурні відмінності, усі три препарати мають спільну основну фармакологічну мішень: α-глюкозидазні ферменти щіткової облямівки ентероцитів.

Акарбоза є псевдотетрасахаридом, який структурно імітує фрагменти складних вуглеводів. Її молекулярна структура забезпечує високу спорідненість з активними центрами кишкових глікозидаз. Основною фармакологічною особливістю препарату є оборотне конкурентне інгібування кишкових α-глюкозидаз, а також панкреатичної α-амілази.

Панкреатична α-амілаза локалізується у просвіті тонкого кишківника і каталізує початковий гідроліз крохмалю та інших складних полісахаридів до олігосахаридів і дисахаридів. Надалі продукти цього гідролізу піддаються дії ферментів щіткової облямівки ентероцитів. Акарбоза інгібує обидві функціонально пов’язані ланки перетравлення вуглеводів, причому серед

кишкових ферментів її активність особливо виражена щодо глюкоамілази, сахарази, мальтази та ізомальтази.

Молекула акарбози зв'язується з активними центрами ферментів, конкуруючи з відповідними субстратами. Оскільки взаємодія є оборотною, ферментативний гідроліз вуглеводів не припиняється повністю, а лише істотно сповільнюється. Це принципово важливо для фармакологічної дії препарату: акарбоза не блокує надходження вуглеводів у кишківник, а змінює часову кінетику їх перетравлення та всмоктування.

В результаті частина вуглеводів переміщується до більш дистальних відділів кишківника, де їх гідроліз та абсорбція відбуваються пізніше. Таким чином, після прийому їжі формується більш пологий і менш високий пік концентрації глюкози в плазмі, що важливо для пацієнтів з ЦД2 та вираженою постпрандіальною гіперглікемією.

Особливістю акарбози є її переважно локальна дія в кишківнику. Системна біодоступність незміненого препарату є дуже низькою, тому основна фармакологічна активність реалізується безпосередньо в травному тракті. Такий механізм пояснює відсутність прямої стимуляції β-клітин підшлункової залози та при монотерапії - низький ризик гіпоглікемії. Зниження швидкості надходження глюкози до крові має вторинні метаболічні наслідки. Зменшення постпрандіальної глікемії супроводжується менш вираженою постпрандіальною інсулінемією. В довгостроковій перспективі це може зменшувати глікемічну варіабельність, навантаження на β-клітини та процеси неферментативного глікозилювання білків.

Воглібоза, як і акарбоза, також належить до конкурентних оборотних інгібіторів кишкових α-глюкозидаз. Її фармакологічний ефект реалізується переважно на рівні щіткової облямівки тонкого кишківника, де препарат пригнічує ферменти, відповідальні за розщеплення дисахаридів та олігосахаридів до моносахаридів.

Воглібоза інгібує, зокрема, активність сахарази, мальтази та ізомальтази, внаслідок чого кінцева стадія перетравлення вуглеводів сповільнюється. Відповідно зменшується швидкість утворення глюкози з харчових вуглеводів та її подальшої абсорбції через ентероцити.

На відміну від акарбози, яка має також помітну інгібувальну активність щодо панкреатичної α-амілази, воглібоза характеризується переважним впливом на ферменти щіткової облямівки. Саме тому її основний ефект проявляється у сповільненні завершальної фази перетравлення вуглеводів.

Фармакодинамічно результат дії воглібози полягає у зменшенні швидкості підвищення концентрації глюкози після їжі. При цьому препарат не стимулює секрецію інсуліну безпосередньо, тому його цукрознижувальний ефект залежить від наявності в раціоні вуглеводів. Ця особливість є характерною для всього класу ІАГ.

Важливим додатковим аспектом механізму дії воглібози вважають можливий вплив на інкретинову систему. Уповільнення перетравлення вуглеводів сприяє збільшенню надходження їхніх субстратів до дистальних відділів кишківника, що може стимулювати секрецію кишкових гормонів, зокрема ГПП-1. Підвищення активності інкретинової системи потенційно сприяє покращенню постпрандіального глікемічного контролю. Водночас цей ефект слід розглядати як додатковий, а не основний механізм дії препарату.

Міглітол є похідним 1-дезоксиноджириміцину і належить до псевдосахаридів. Як і акарбоза та воглібоза, він є оборотним конкурентним інгібітором кишкових α-глюкозидаз, однак має певні фармакокінетичні та структурно-фармакодинамічні особливості. Міглітол має високу спорідненість до ферментів щіткової облямівки тонкого кишківника. Він інгібує переважно сахаразу, глюкоамілазу та ізомальтазу, а також певною мірою інші ферменти, що беруть участь у гідролізі дисахаридів та олігосахаридів. Взаємодіючи з активними центрами α-глюкозидаз, міглітол конкурує із субстратами за зв’язування з ферментом. Унаслідок цього гідроліз складних вуглеводів до

глюкози сповільнюється. Відповідно після прийому їжі концентрація глюкози в крові підвищується повільніше, а максимальна постпрандіальна глікемія зменшується.

Важливою особливістю міглітолу є його майже повне всмоктування в тонкому кишківнику, що відрізняє його від акарбози та воглібози, які діють переважно локально в кишківнику і практично не всмоктуються. Незважаючи на системну абсорбцію, основний гіпоглікемічний ефект міглітолу пов'язаний саме з інгібуванням кишкових α-глюкозидаз. Структурна подібність міглітолу до природних моносахаридів дозволяє йому ефективно взаємодіяти з активними центрами ферментів, що беруть участь у перетравленні вуглеводів. Фармакодинамічним наслідком є затримка гідролізу та всмоктування вуглеводів, що зменшує постпрандіальну гіперглікемію.

7.2. Фармакологічні ефекти

Незважаючи на структурні відмінності, акарбоза, воглібоза та міглітол мають спільну основну фармакологічну мішень: α-глюкозидазні ферменти щіткової облямівки ентероцитів. Основні спільні фармакологічні ефекти можна представити таким чином: зменшення швидкості гідролізу харчових вуглеводів, відтермінування утворення глюкози в кишківнику, сповільнення всмоктування глюкози, зниження пікової постпрандіальної глікемії, зменшення постпрандіальної гіперінсулінемії, зменшення глікемічної варіабельності, потенційне модулювання секреції кишкових гормонів, зокрема ГПП-1, та відсутність прямої стимуляції β-клітин підшлункової залози.

Клінічне значення цих ефектів полягає в тому, що ІАГ впливають саме на постпрандіальний компонент гіперглікемії, який є важливою складовою загального порушення вуглеводного обміну при ЦД2. За даними систематичних оглядів, застосування акарбози та інших представників класу супроводжується зниженням HbA1c, постпрандіальної та меншою мірою глікемії натще.

Сучасні уявлення про механізм дії ІАГ не обмежуються знанням про безпосереднє пригнічення кишкових ферментів. Важливе значення має модифікація характеру надходження вуглеводів до різних відділів кишківника, що може впливати на секрецію кишкових гормонів та інкретинову систему. При сповільненні перетравлення вуглеводів більша кількість вуглеводних субстратів надходить у дистальні відділи тонкого та товстого кишківника. Це може стимулювати ентероендокринні клітини та сприяти збільшенню секреції ГПП-1. ГПП-1 посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічує секрецію глюкагону, сповільнює спорожнення шлунку та сприяє регуляції апетиту.

Таким чином, дія ІАГ може мати подвійний характер: первинний механізм проявляється інгібуванням кишкових α-глюкозидаз і уповільненням гідролізу вуглеводів, вторинний механізм полягає у зміні доставки вуглеводних субстратів до дистального кишківника, модифікації секреції кишкових гормонів та потенційному посиленні інкретинового ефекту. Однак внесок цього механізму в загальний цукрознижувальний ефект може відрізнятися залежно від конкретного препарату, дози, складу їжі та індивідуальних особливостей пацієнта.

Ще одним потенційно важливим механізмом тривалого метаболічного впливу ІАГ є модифікація кишкової мікробіоти. Через уповільнення перетравлення та абсорбції частина вуглеводів надходить у товстий кишківник, де стає субстратом для бактеріальної ферментації. В результаті змінюється спектр метаболітів кишкової мікробіоти, зокрема коротколанцюгових жирних кислот. Сучасні дослідження припускають, що такі зміни можуть впливати на функцію кишкового бар’єра, секрецію інкретинових гормонів та системний метаболізм. Для акарбози, зокрема, описані зміни складу кишкової мікробіоти та посилення продукції деяких бактеріальних метаболітів, що розглядається як один із можливих механізмів її додаткових метаболічних ефектів. Але цей напрямок досліджень слід розглядати як додатковий механізм, оскільки первинною та найбільш добре доведеною фармакологічною мішенню акарбози,

воглібози та міглітолу залишається ферментативна система перетравлення вуглеводів у тонкому кишківнику.

Отже, акарбоза, воглібоза та міглітол мають спільний базовий механізм, але відрізняються спектром ферментативного впливу, хімічною структурою та фармакокінетичними характеристиками.

Принциповою перевагою ІАГ є те, що вони не змушують β-клітини підшлункової залози секретувати інсулін незалежно від концентрації глюкози. Тому при монотерапії ризик гіпоглікемії є низьким. Водночас при комбінуванні з інсуліном або препаратами, здатними стимулювати секрецію інсуліну, гіпоглікемія може виникати вже внаслідок дії цих компонентів терапії.

Характерною особливістю ІАГ є також залежність їх ефективності від складу їжі та кількості вуглеводів. Оскільки препарати діють на процес перетравлення харчових вуглеводів, їх цукрознижувальний ефект найбільше виражений після прийому їжі, що містить значну кількість крохмалю або інших вуглеводів.

Водночас затримка надходження вуглеводів у проксимальних відділах кишківника сприяє їхній ферментації кишковою мікробіотою. Саме цим значною мірою пояснюють характерні для класу небажані реакції – метеоризм, здуття живота, абдомінальний дискомфорт та діарею. Частота цих ефектів залежить від дози та може зменшуватися при поступовій адаптації до лікування.

7.3. Клінічне значення

Клінічною особливістю ІАГ є переважний вплив на постпрандіальну глікемію, що відрізняє їх від лікарських засобів, основною мішенню яких є глікемія натще, секреція інсуліну або периферійна інсулінорезистентність. Зниження постпрандіальних піків глюкози сприяє зменшенню середньодобової глікемії та відповідно зниженню рівня HbA1c.

Сучасне місце ІАГ у фармакотерапії ЦД2 є більш обмеженим, ніж у період їх первинного впровадження. Це пов'язане з появою препаратів із доведеними

перевагами щодо серцево-судинних, ниркових та метаболічних результатів. Водночас ІАГ зберігають клінічну цінність для пацієнтів, щодо яких важливий контроль постпрандіальної глікемії, терапія без стимуляції секреції інсуліну або якщо застосування сучасних препаратів неможливе через непереносимість, протипоказання, доступність чи вартість.

Основним клінічним ефектом акарбози, воглібози та міглітолу є зменшення постпрандіального підвищення концентрації глюкози в крові. Пригнічення кишкових α-глюкозидаз затримує гідроліз вуглеводів і забезпечує більш повільне та рівномірне надходження глюкози до крові.

Результати систематичних оглядів свідчать про достовірне покращення показників глікемічного контролю при застосуванні ІАГ. У Cochrane-аналізі, який включав 41 рандомізоване дослідження за участю 8130 пацієнтів, терапія акарбозою порівняно з плацебо асоціювалася зі зниженням HbA1c приблизно на 0,8%, глікемії натще на 1,1 ммоль/л, а постнавантажувальної глікемії – на 2,3 ммоль/л. Для міглітолу зниження HbA1c становило близько 0,68%.

Таким чином, цукрознижувальна ефективність ІАГ є помірною. Вона зазвичай поступається за ефективністю препаратам із високою або дуже високою гіпоглікемічною активністю, однак може бути клінічно достатньою для пацієнтів із переважно постпрандіальною гіперглікемією.

Ефективність ІАГ значною мірою залежить від харчування. Чим більша частка легкозасвоюваних і складних вуглеводів у раціоні, тим більшим може бути потенційний ефект препаратів цієї групи. Саме тому вони можуть мати особливе значення у популяціях із традиційно високим споживанням вуглеводів.

Постпрандіальна гіперглікемія є важливим компонентом порушення вуглеводного обміну при ЦД2. Повторні різкі підйоми концентрації глюкози після прийому їжі сприяють збільшенню глікемічної варіабельності та можуть бути пов'язані з оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та прогресуванням діабетичних ускладнень. Саме в цьому аспекті ІАГ мають найбільш специфічну клінічну перевагу. Акарбоза, воглібоза та міглітол не

тільки зменшують середню глікемію, а ще змінюють профіль глікемічної кривої після їжі, роблячи її менш піковою та більш плавною.

Зниження постпрандіальної глікемії може бути особливо корисним для пацієнтів, у яких рівень HbA1c залишається підвищеним переважно через значні постпрандіальні коливання при відносно прийнятній глікемії натще. У таких випадках ІАГ можуть розглядатися як засіб додаткової корекції глікемічного профілю.

Важливою клінічною особливістю ІАГ є відсутність прямої стимуляції β-клітин підшлункової залози. На відміну від препаратів сульфонілсечовини та меглітинідів ІАГ не посилюють секрецію інсуліну незалежно від концентрації глюкози. Внаслідок поступового надходження глюкози в кров після прийому їжі зменшується потреба в надмірній постпрандіальній секреції інсуліну. У клінічних дослідженнях застосування акарбози супроводжувалося зниженням постнавантажувальної та постпрандіальної інсулінемії. Тому монотерапія ІАГ характеризується низьким ризиком гіпоглікемії. Однак при комбінуванні з інсуліном, препаратами сульфонілсечовини або іншими засобами, здатними викликати гіпоглікемію, ризик визначається, насамперед, цими компонентами терапії.

У випадку гіпоглікемії на фоні терапії ІАГ у комбінації з інсуліном або секретагогами перевагу слід надавати глюкозі (декстрозі), оскільки розщеплення сахарози та складних вуглеводів може бути уповільненим під впливом інгібіторів α-глюкозидази.

Нейтральний або мінімальний вплив на масу тіла є ще однією клінічно значущою характеристикою ІАГ. На відміну від інсуліну, похідних сульфонілсечовини та тіазолідиндіонів, препарати цієї групи не асоціюються з типовим збільшенням маси тіла. Сучасні стандарти ADA відносять ІАГ до препаратів з нейтральним щодо маси тіла ефектом або потенційно невеликим сприятливим впливом. Водночас за ефективністю щодо зниження маси тіла вони істотно поступаються агоністам рецепторів ГПП-1 та подвійним ГІП/ГПП-1-

рецепторним агоністам. Отже, відсутність значного збільшення маси тіла є перевагою ІАГ, особливо при необхідності комбінованої терапії ЦД2 для пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням.

Одним із найбільш цікавих клінічних аспектів застосування акарбози є її здатність затримувати прогресування порушеної толерантності до глюкози в маніфестний ЦД2. У дослідженні STOP-NIDDM за участю пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози застосування акарбози у дозі 100 мг тричі на добу протягом середнього періоду спостереження 3,3 року знизило ризик розвитку ЦД2 приблизно на 25% порівняно з плацебо. Крім того, у групі акарбози частіше спостерігалося повернення порушеної толерантності щодо глюкози до нормоглікемічного стану. Метааналіз досліджень ІАГ підтвердив зниження ризику розвитку ЦД2 в осіб із порушеною толерантністю до глюкози приблизно на 23%. Таким чином, акарбоза має не лише симптоматичний цукрознижувальний ефект, а й продемонструвала потенціал для модифікації природного перебігу порушень вуглеводного обміну на стадії предіабету.

Профілактичний потенціал продемонстрований також для воглібози. У великому рандомізованому подвійно сліпому дослідженні за участю 1780 японських пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози застосування воглібози в дозі 0,2 мг тричі на добу на тлі дієтичних рекомендацій і фізичної активності достовірно зменшувало ризик прогресування до ЦД2. Під час проміжного аналізу ЦД2 розвинувся у 50 із 897 учасників групи воглібози та у 106 із 881 учасника групи плацебо. Одночасно воглібоза збільшувала ймовірність повернення до нормоглікемії. Ці результати свідчать, що вплив на постпрандіальну глікемію може мати клінічне значення вже на стадії предіабету. Водночас результати профілактичних досліджень не слід автоматично переносити на всі популяції, оскільки значна частина доказової бази для воглібози отримана в азійських популяціях.

Питання кардіоваскулярної ефективності ІАГ залишається дискусійним. У дослідженні STOP-NIDDM у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози

застосування акарбози асоціювалося зі зниженням ризику серцево-судинних подій та нових випадків артеріальної гіпертензії. Зокрема, відносний ризик серцево-судинних подій був знижений приблизно на 49%. Ці результати слід інтерпретувати обережно через відносно невелику кількість серцево-судинних подій. Подальші систематичні аналізи не підтвердили достатньо переконливої доказової бази для висновку про зниження смертності або основних серцево-судинних подій при застосуванні ІАГ.

Метааналіз рандомізованих досліджень показав нейтральний загальний ефект ІАГ щодо серцево-судинних наслідків у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози або ЦД2, а відповідно до більш пізнього метааналізу наявних даних недостатньо для остаточного підтвердження як користі, так і шкоди щодо смертності та серцево-судинних подій.

Отже, ІАГ не слід розглядати як препарати з доведеним кардіопротекторним ефектом. Їх потенційна користь для серцево-судинного ризику може бути опосередкованою покращенням постпрандіальної глікемії, але докази такого ефекту поступаються доказам стосовно сучасних препаратів із підтвердженою кардіоваскулярною ефективністю.

На сучасному етапі вибір цукрознижувальної терапії має бути індивідуалізованим і враховувати не тільки рівень глікемії, але й серцево-судинні, ниркові, метаболічні та вагові характеристики пацієнта. Для осіб із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням або високим ризиком його розвитку ADA рекомендує включати до терапевтичної схеми препарати з доведеними серцево-судинними перевагами, насамперед, агоністи рецепторів ГПП-1 та/або іНЗКТГ-2.

ІАГ не належать до пріоритетних препаратів для пацієнтів, яким необхідне зниження кардіоваскулярного або ниркового ризику. Однак вони можуть бути корисними як додаткова терапія для корекції постпрандіальної гіперглікемії, особливо, якщо інші препарати не переносяться, протипоказані або недоступні. До клінічних ситуацій, в яких ІАГ можуть мати практичне значення, належать:

- переважання постпрандіальної глікемієї над глікемією натще;
- необхідність додаткового зниження HbA1c без збільшення маси тіла;
- потреба в терапії з низьким ризиком гіпоглікемії при монотерапії;
- необхідність уникати прямої стимуляції секреції інсуліну;
- непереносимість або недоступність інших класів цукрознижувальних препаратів;
- лікування пацієнтів з високою часткою вуглеводів у харчуванні;
- окремі випадки прediабету, коли розглядаються фармакологічні стратегії профілактики прогресування порушень вуглеводного обміну.

Акарбоза має найбільш широку доказову базу серед ІАГ. Вона ефективно знижує постпрандіальну глікемію та HbA1c, не спричиняє істотного збільшення маси тіла та має низький ризик гіпоглікемії при монотерапії. Особливого значення набули результати STOP-NIDDM, які продемонстрували здатність акарбози зменшувати ризик переходу від порушеної толерантності щодо глюкози до ЦД2. Однак її клінічне застосування обмежується переважно шлунково-кишковими небажаними реакціями.

Воглібоза має подібний фармакодинамічний профіль і переважно застосовується в країнах Азії. Її клінічне значення пов'язане, насамперед, із контролем постпрандіальної глікемії та потенційним профілактичним впливом у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози. В дослідженні японських пацієнтів воглібоза достовірно зменшувала ризик прогресування порушеної толерантності до глюкози в ЦД2 та збільшувала частоту нормалізації результатів перорального глюкозотолерантного тесту.

Міглітол також забезпечує ефективне зниження постпрандіальної глікемії та HbA1c. За даними метааналізів, його глюкозознижувальний ефект є порівнянним із таким інших представників класу, хоча доказова база щодо довгострокових клінічних результатів є меншою, ніж для акарбози. Особливістю міглітолу є його фармакокінетичний профіль: на відміну від акарбози та

воглібози, він значною мірою всмоктується в кишківнику. Це необхідно враховувати при оцінці фармакологічних і клінічних властивостей препарату.

7.4. Побічні реакції

Основним обмеженням терапії ІАГ є шлунково-кишкова непереносимість. Найчастішими небажаними реакціями є метеоризм, здуття живота, абдомінальний дискомфорт, біль у животі та діарея. Їх виникнення пов'язане з тим, що частина вуглеводів, яка не була перетравлена в проксимальному відділі тонкого кишківника, надходить у товсту кишку, де піддається бактеріальній ферментації. Утворення газів і осмотично активних метаболітів зумовлює появу відповідних симптомів. Частота та вираженість небажаних реакцій зростають зі збільшенням дози. Саме тому доцільним є поступове титрування дози, що дозволяє частково зменшити шлунково-кишкові прояви та підвищити прихильність до лікування.

Іншим обмеженням є помірна цукрознижувальна ефективність. У сучасних умовах, коли доступні препарати з високою ефективністю щодо HbA1c, маси тіла, серцево-судинних і ниркових результатів, ІАГ часто використовуються як додаткові, а не базові препарати.

ІАГ - акарбоза, воглібоза та міглітол мають чітко визначене клінічне значення як препарати, що переважно коригують постпрандіальну гіперглікемію. Їх фармакологічна дія не пов'язана з прямою стимуляцією секреції інсуліну, тому при монотерапії вони характеризуються низьким ризиком гіпоглікемії та нейтральним впливом на масу тіла.

Найбільш переконлива доказова база накопичена щодо акарбози. Вона демонструє помірне зниження HbA1c, постпрандіальної та глікемії натще, а також здатність зменшувати ризик прогресування порушеної толерантності до глюкози в ЦД2. Воглібоза також продемонструвала профілактичний потенціал щодо розвитку ЦД2 у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози.

Міглітол є ефективним засобом контролю постпрандіальної глікемії, однак має меншу доказову базу щодо довгострокових клінічних наслідків.

Сучасні рекомендації не розглядають ІАГ як препарати першої лінії для пацієнтів із ЦД2, які мають встановлені атеросклероз, серцеву недостатність або хронічну хворобу нирок, оскільки в таких клінічних ситуаціях перевага надається препаратам із доведеними кардіо- та нефропротекторними властивостями.

Отже, сучасне клінічне значення ІАГ полягає передусім у цільовій корекції постпрандіальної гіперглікемії, можливості застосування без істотного ризику гіпоглікемії та збільшення маси тіла, а також потенційній ролі акарбози й воглібози у запобіганні прогресуванню прediабету до ЦД2. Основними факторами, що обмежують їх широке використання, залишаються помірна цукрознижувальна ефективність та висока частота шлунково-кишкових небажаних реакцій.

РОЗДІЛ 8. ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИЛПЕПТИДАЗИ-4

Паутіна О. І., Кривошапка О. В.

8.1. Інкретинова система

Інкретинова система є одним із фізіологічних механізмів, що забезпечують взаємозв'язок між надходженням поживних речовин до травного тракту та секреторною відповіддю ендокринної частини підшлункової залози. Її класичним проявом є інкретиновий ефект – посилення секреції інсуліну у відповідь на пероральне надходження глюкози порівняно з її ізоглікемічним внутрішньовенним введенням. Отже, постпрандіальна секреція інсуліну визначається не лише безпосереднім впливом глюкози на β-клітини, а й гормональними сигналами, що формуються у травному тракті. Основними гормонами, відповідальними за цей компонент постпрандіальної інсулінової відповіді, є ГІП та ГПП-1.

ГІП секретується переважно ентероендокринними K-клітинами проксимальних відділів тонкої кишки у відповідь на надходження нутрієнтів. ГПП-1 утворюється внаслідок тканинно-специфічного процесингу проглюкагону в ентероендокринних L-клітинах, традиційно пов'язаних переважно з дистальними відділами тонкої та товстої кишки. Водночас таке анатомічне розмежування не є абсолютним: сучасне уявлення про ентероендокринну систему передбачає значно більшу гетерогенність клітинних популяцій і перекриття експресії кишкових гормонів, ніж класична модель «K-клітина – ГІП, L-клітина–ГПП-1». Фармакологічно принциповим є те, що секреція обох гормонів швидко посилюється після прийому їжі, забезпечуючи функціональний зв'язок між надходженням нутрієнтів до травного тракту та регуляцією постпрандіального метаболізму.

Панкреатичні ефекти ГІП і ГПП-1 реалізуються через відповідні рецептори, що належать до сімейства рецепторів, спряжених із G-білками.

Активація GIPR та арГПП-1 на β-клітинах стимулює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи за участю цАМФ і посилює секрецію інсуліну за умови підвищеної концентрації глюкози. Саме глюкозозалежний характер інсулінотропної дії має ключове фармакологічне значення: інкретиновий сигнал переважно ампліфікує секреторну відповідь β-клітини на глюкозу, а не створює незалежний від рівня глікемії стимул до секреції інсуліну.

Вплив інкретинової системи на α-клітини має складніший характер і не зводиться до простого пригнічення секреції глюкагону. ГПП-1 за умови гіперглікемії сприяє зменшенню секреції глюкагону, що обмежує невідповідну постпрандіальну продукцію глюкози печінкою. Водночас контррегуляторна глюкагонова відповідь при зниженні глікемії значною мірою зберігається. ГІП поряд з інсулінотропною дією може виявляти глюкагонотропний ефект, особливо за нижчих концентрацій глюкози. Напрям і величина острівцевої відповіді на інкретинові гормони залежать від метаболічного контексту, що має принципове значення для подальшого розуміння фармакології інгібіторів ДПП-4.

Функціональна роль ГІП і ГПП-1 не обмежується регуляцією секреції гормонів підшлункової залози. Інкретинові сигнальні шляхи беруть участь у регуляції моторики травного тракту, споживання їжі, енергетичного обміну та функцій інших тканин. Однак екстрапанкреатичні ефекти різних способів фармакологічного втручання в інкретинову систему не є еквівалентними. Зокрема, рівень і тривалість рецепторної стимуляції, що досягаються при застосуванні арГПП-1 або подвійних арГІП/ГПП-1, істотно відрізняються від ефекту, який формується при збереженні ендогенних інкретинів шляхом інгібування ДПП-4. Тому наявність спільної інкретинової ланки саме по собі не означає однакової фармакодинаміки або клінічного профілю цих терапевтичних підходів.

Фізіологічна дія ендогенних інкретинів суттєво обмежується їх швидкою ферментативною інактивацією. ДПП-4 (CD26) є сериновою екзопептидазою, яка

відщеплює N-кінцевий дипептид від пептидів із відповідною структурою N-кінцевої ділянки; ГІП і ГПП-1 належать до її фізіологічно значущих субстратів. Інактивація починається невдовзі після секреції гормонів, у тому числі, в капілярному руслі кишківника, тому лише частина секретованих інтактних ГПП-1 і ГІП досягає системної циркуляції в біологічно активній формі.

Для ГПП-1 основними біологічно активними формами є ГПП-1(7-36) NH_2 і ГПП-1(7-37). ДПП-4-залежне відщеплення N-кінцевого дипептиду приводить до утворення відповідних метаболітів ГПП-1(9-36) NH_2 і ГПП-1(9-37), які мають істотно нижчу активність щодо арГПП-1. Аналогічно ГІП (1-42) перетворюється на ГІП(3-42) зі значним зниженням інкретинової активності. Така швидка інактивація обмежує тривалість дії ендогенного інкретинового сигналу й одночасно створює фармакологічну можливість його пролонгації без прямої агоністичної стимуляції інкретинових рецепторів.

ДПП-4 не є ферментом, специфічним виключно для ГПП-1 і ГІП. Вона представлена як мембранно-асоційованим білком, так і розчинною формою, та бере участь у метаболізмі ширшого спектра пептидних субстратів. Крім каталітичної функції, CD26 залучена до низки міжклітинних та імунорегуляторних процесів. Водночас при оцінці клінічної фармакології інгібіторів ДПП-4 необхідно розмежовувати потенційні субстрати, встановлені in vitro, фізіологічно значущі субстрати in vivo і механізми, для яких доведений безпосередній внесок у глікемічний ефект. Для контролю глікемії при ЦД2 центральним залишається збереження біологічно активних ГПП-1 і ГІП.

При ЦД2 інкретиновий ефект суттєво знижений. Це порушення є відтворюваним у фізіологічних дослідженнях, хоча його ступінь варіює залежно від характеристик пацієнтів і методології оцінювання. Тому коректніше говорити про зниження або порушення інкретинового ефекту, а не про його повну універсальну втрату.

Патофізіологія цього порушення не може бути пояснена лише недостатньою секрецією ГПП-1 або ГІП. Суттєве значення має зміна

функціональної відповіді острівцевого апарату на інкретинові сигнали. Класичні фізіологічні дослідження продемонстрували виражене зниження інсулінотропної відповіді на ГІП при ЦД2 за збереження клінічно значущої відповіді на ГПП-1. Водночас трактування ГІП-сигналізації як повністю й необоротно втраченої є надмірним спрощенням. Є дані про можливість часткового відновлення інсулінотропної відповіді на ГІП після покращення глікемічного контролю. Це положення має безпосереднє фармакологічне значення, оскільки глюкозознижувальний ефект інгібування ДПП-4 не слід зводити виключно до збереженняактивного ГПП-1; ГІП також бере участь у сумарній інкретиновій відповіді.

Зменшення інкретинового ефекту при ЦД2 є складовою ширшої дисфункції регуляції глікемії, а не ізольованим дефектом, який можна повністю усунути лише підвищенням концентрації ендогенних інкретинових гормонів. Тому формулювання про те, що інгібітори ДПП-4 «відновлюють інкретиновий ефект», потребує обережності. Класичний інкретиновий ефект визначається різницею інсулінової відповіді на пероральне та ізоглікемічне внутрішньовенне введення глюкози, тоді як фармакологічне пригнічення ДПП-4, насамперед, підсилює та пролонгує дію ендогенних інкретинових гормонів.

Поєднання короткої тривалості дії ендогенних ГІП і ГПП-1, зумовленої ДПП-4-залежною інактивацією, та збереження фармакологічно значущої чутливості інкретинових сигнальних шляхів при ЦД2 сформувало фізіологічне підґрунтя для розроблення інгібіторів ДПП-4. Цей фармакологічний підхід ґрунтується не на прямій активації арГПП-1 або рГІП, а на зменшенні швидкості деградації ендогенних інкретинових гормонів і подовженні їх біологічної дії. Молекулярні особливості такого інгібування та його наслідки для острівцевої секреції розглядаються у наступному підрозділі. Функціональні взаємозв’язки між секрецією ГІП і ГПП-1, їх ДПП-4-залежною інактивацією та панкреатичними ефектами інкретинової системи узагальнено на рисунку 8.1.

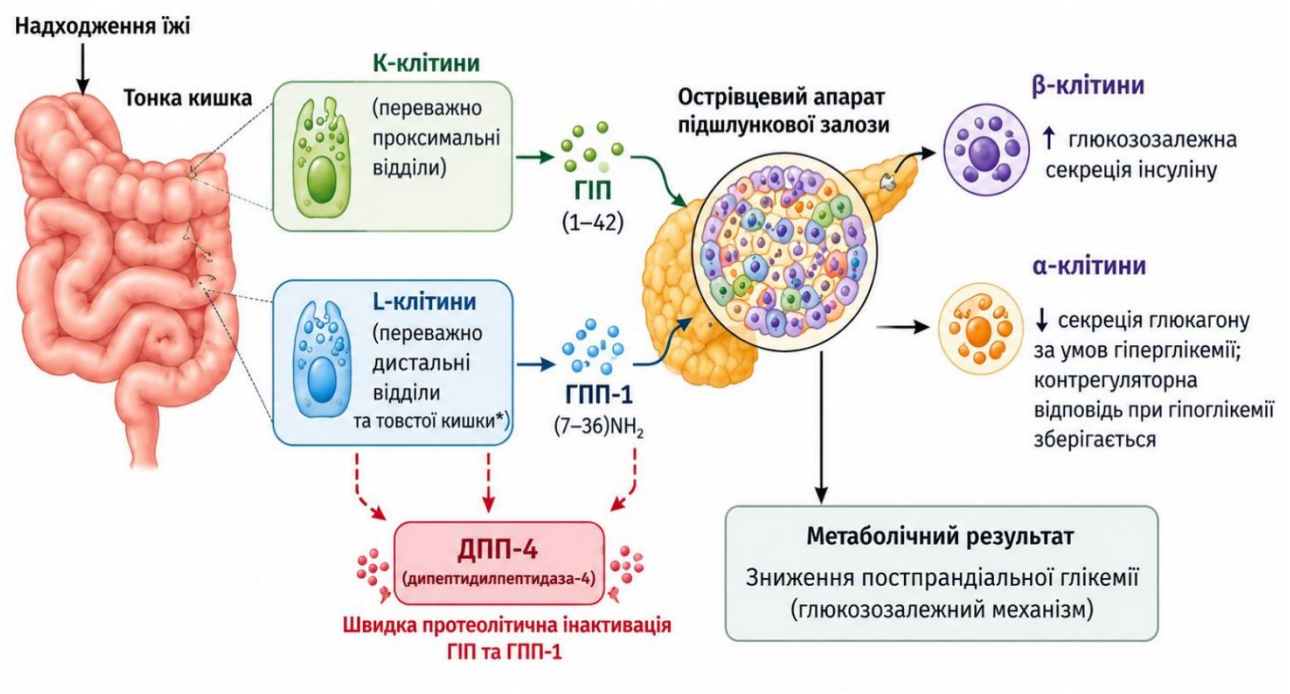


Рисунок 8.1. Інкретинова система та її участь у регуляції гомеостазу глюкози

Примітка. Класичний анатомічний розподіл K- і L-клітин не є абсолютним; схема відображає переважну локалізацію.

8.2. Механізм дії

Фармакологічною мішенню інгібіторів ДПП-4 є каталітична активність ДПП-4 - ферменту, фізіологічна роль якого в інкретиновій системі полягає у швидкій інактивації біологічно активних форм ГПП-1 і ГІП. На відміну від агоністів рецептора ГПП-1, препарати цього класу не є прямими стимуляторами арГПП-1 або рГІП і не заміщують ендогенні ліганди. Їх дія реалізується шляхом зменшення швидкості деградації власних інкретинових гормонів, унаслідок чого збільшується тривалість існування їх інтактних біологічно активних форм і посилюється ендогенна інкретинова сигналізація.

ДПП-4 є сериновою протеазою, каталітичний домен якої у мембранній формі орієнтований позаклітинно; фермент також циркулює в розчинній формі. Каталітичний центр ДПП-4 містить сериновий залишок, який бере участь у гідролізі пептидного зв'язку субстрату. Активний центр ДПП-4 містить основні субсайти S1 і S2 та додаткові ділянки S1′, S2′ і S2-extensive, залучення яких

різними інгібіторами визначає особливості їх зв'язування з ферментом. Незважаючи на спільну кінцеву фармакологічну мішень, окремі гліптини відрізняються способом взаємодії з ДПП-4, що має значення для тривалості ферментного інгібування та деяких фармакокінетико-фармакодинамічних характеристик.

Ситагліптин, лінагліптин та алогліптин взаємодіють із ДПП-4 переважно нековалентно, тоді як вілдагліптин і саксагліптин утворюють із каталітичним центром ферменту оборотний ковалентний комплекс. Для останніх характерна повільніша дисоціація комплексу фермент-інгібітор, унаслідок чого тривалість пригнічення ДПП-4 не визначається лише концентрацією незв'язаного препарату в плазмі. Це важливо при інтерпретації фармакології вілдагліптину: його відносно короткий плазмовий період напіввиведення не означає настільки ж короткої тривалості інгібування ДПП-4. Отже, для препаратів цього класу плазмова фармакокінетика і тривалість фармакодинамічної дії не завжди змінюються паралельно.

Структурні відмінності гліптинів зумовлюють неоднаковий характер взаємодії із субсайтами активного центру ДПП-4. За характером взаємодії з активним центром ДПП-4 окремі представники класу можуть бути розподілені на декілька структурно-фармакологічних груп. Вілдагліптин і саксагліптин взаємодіють переважно з основними субсайтами S1 і S2 та утворюють оборотний ковалентний зв'язок із Ser630 каталітичного центру. Алогліптин і лінагліптин, поряд із S1 і S2 залучають додаткові S1′ та/або S2′ ділянки; для лінагліптину характерна, зокрема, взаємодія із S2′-субсайтом. Ситагліптин, крім S1 і S2 взаємодіє з розширеним S2-субсайтом (S2-extensive). Ці структурні особливості визначають відмінності афінності та кінетики зв'язування, однак значення показників in vitro не слід безпосередньо переносити на клінічну ефективність: більша афінність до ДПП-4 або залучення додаткових субсайтів не доводять більш вираженого зниження HbA1c конкретним препаратом. Такі особливості впливають на афінність, кінетику зв'язування та селективність щодо споріднених

пептидаз. Водночас їх клінічна інтерпретація потребує обережності: відмінності значень in vitro IC_{50} або кількість молекулярних контактів із ферментом самі по собі не доводять більшої глюкозознижувальної ефективності певного препарату. Клінічний ефект визначається не одним показником афінності, а експозицією препарату, ступенем і тривалістю інгібування ДПП-4 та фармакодинамічними умовами in vivo.

Селективність щодо ДПП-4 також є важливою характеристикою препаратів класу. ДПП-8 і ДПП-9 мають структурну спорідненість із ДПП-4, однак локалізовані переважно внутрішньоклітинно та виконують інші біологічні функції. Терапевтичні інгібітори ДПП-4 створювалися з урахуванням необхідності достатньої селективності щодо цільового ферменту, хоча її ступінь in vitro неоднаковий для різних молекул. Безпосередньо переносити ці відмінності на клінічну безпеку некоректно, оскільки фактичний вплив на споріднені ферменти залежить також від проникнення препарату в клітини, терапевтичної експозиції та інших фармакокінетичних характеристик. Тому селективність щодо ДПП-8/ДПП-9 є значущою молекулярно-фармакологічною властивістю, але не самостійним критерієм клінічної переваги одного гліптину над іншим.

Пригнічення ДПП-4 збільшує постпрандіальну доступність інтактних ГПП-1 і ГІП та подовжує їх дію на відповідні рецептори. Принципово, що секреція самих інкретинових гормонів не є первинною фармакологічною мішенню гліптинів: препарат зменшує швидкість їх ферментативної інактивації, а не безпосередньо стимулює ентероендокринні клітини. Тому збільшення концентрації активних форм ГПП-1 і ГІП після інгібування ДПП-4 не слід трактувати як посилення їх кишкової секреції.

На рівні β-клітин збереження активних ГПП-1 і ГІП посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну. Інкретиновий сигнал ампліфікує секреторну відповідь β-клітини за наявності глюкозного стимулу, тому цей механізм принципово відрізняється від прямого закриття АТФ-залежних калієвих каналів

похідними сульфонілсечовини або меглітинідами. В міру зниження концентрації глюкози інсулінотропний компонент дії інгібіторів ДПП-4 слабшає. Саме ця фармакодинамічна властивість лежить в основі низького власного гіпоглікемічного потенціалу класу, хоча не усуває ризику гіпоглікемії, пов'язаного із супутнім застосуванням інсуліну або інсулінових секретагогів.

Другим компонентом глюкозорегулювальної дії є зміна секреції глюкагону. Підвищення доступності активного ГПП-1 за умови гіперглікемії сприяє зменшенню невідповідної секреції глюкагону, що послаблює стимуляцію печінкової продукції глюкози. Однак описувати фармакодинаміку інгібіторів ДПП-4 як просте постійне «пригнічення глюкагону» неправильно. Як розглянуто у 8.1, ГІП може підтримувати глюкагонову відповідь за нижчої глікемії, а контррегуляторна функція α-клітин не усувається. Тому ефект інгібування ДПП-4 на секрецію глюкагону залежить від метаболічного контексту і відображає інтегровану дію збережених ГПП-1 та ГІП, а не односпрямоване блокування α-клітинної функції.

Поєднання посиленої глюкозозалежної інсулінової відповіді та корекції невідповідної секреції глюкагону зменшує постпрандіальну гіперглікемію і впливає на глікемію натще. При цьому інгібітори ДПП-4 не створюють фармакологічних концентрацій ГПП-1, співставних із рівнем рецепторної стимуляції, що досягається при застосуванні арГПП-1. Величина інкретинового сигналу при інгібуванні ДПП-4 залишається обмеженою ендогенною секрецією відповідних гормонів. Ця принципова фармакодинамічна межа класу частково пояснює його помірну глюкозознижувальну ефективність порівняно з прямою фармакологічною активацією арГПП-1.

Така відмінність має значення і для екстрапанкреатичних ефектів. Фізіологічний ГПП-1 бере участь у регуляції моторики шлунку, насиченні та споживанні їжі, однак підвищення доступності ендогенного гормону при інгібуванні ДПП-4 не забезпечує інтенсивності й тривалості рецепторної стимуляції, характерної для фармакологічних арГПП-1. Тому вплив гліптинів на

шлунково-кишкову моторику та енергетичний баланс значно менше виражений. Клінічним наслідком є загалом нейтральний вплив класу на масу тіла, тоді як виражене її зниження не є очікуваним фармакологічним ефектом інгібіторів ДПП-4.

ДПП-4 має ширший спектр субстратів, ніж ГПП-1 і ГІП, а молекула CD26 виконує також не ферментативні функції. Для низки нейропептидів, хемокінів та інших біологічно активних пептидів показана можливість ДПП-4-залежного розщеплення in vitro. Однак здатність ферменту модифікувати певний пептид у модельній системі не доводить, що цей субстрат має суттєве значення in vivo або бере участь у клінічній дії гліптинів. Аналогічно експериментальні зміни запальних, ендотеліальних чи імунних маркерів не є достатньою підставою для приписування класу самостійних протизапальних, вазопротекторних або кардіопротекторних властивостей. Для таких тверджень необхідне підтвердження клінічне значущими кінцевими точками, а не лише механістичними або сурогатними показниками.

Отже, механізм дії інгібіторів ДПП-4 полягає у фармакологічному збереженні ендогенної інкретинової сигналізації шляхом зменшення ферментативної інактивації активних ГПП-1 і ГІП. Наслідком є глюкозозалежне посилення β-клітинної секреції інсуліну та метаболічно залежна модифікація секреції глюкагону. Такий механізм визначає характерне поєднання помірної глюкозознижувальної дії з низьким власним ризиком гіпоглікемії. Водночас залежність від ендогенної секреції інкретинів обмежує інтенсивність фармакологічного ефекту порівняно з прямою агоністичною активацією інкретинових рецепторів. Молекулярні відмінності способів взаємодії окремих гліптинів із ДПП-4 впливають на їх фармакокінетико-фармакодинамічні характеристики, однак не формують доведеної ієрархії препаратів за глюкозознижувальною ефективністю. Послідовність фармакодинамічних подій від інгібування ДПП-4 до зміни секреції інсуліну й глюкагону та зниження глікемії представлено на рисунку 8.2.

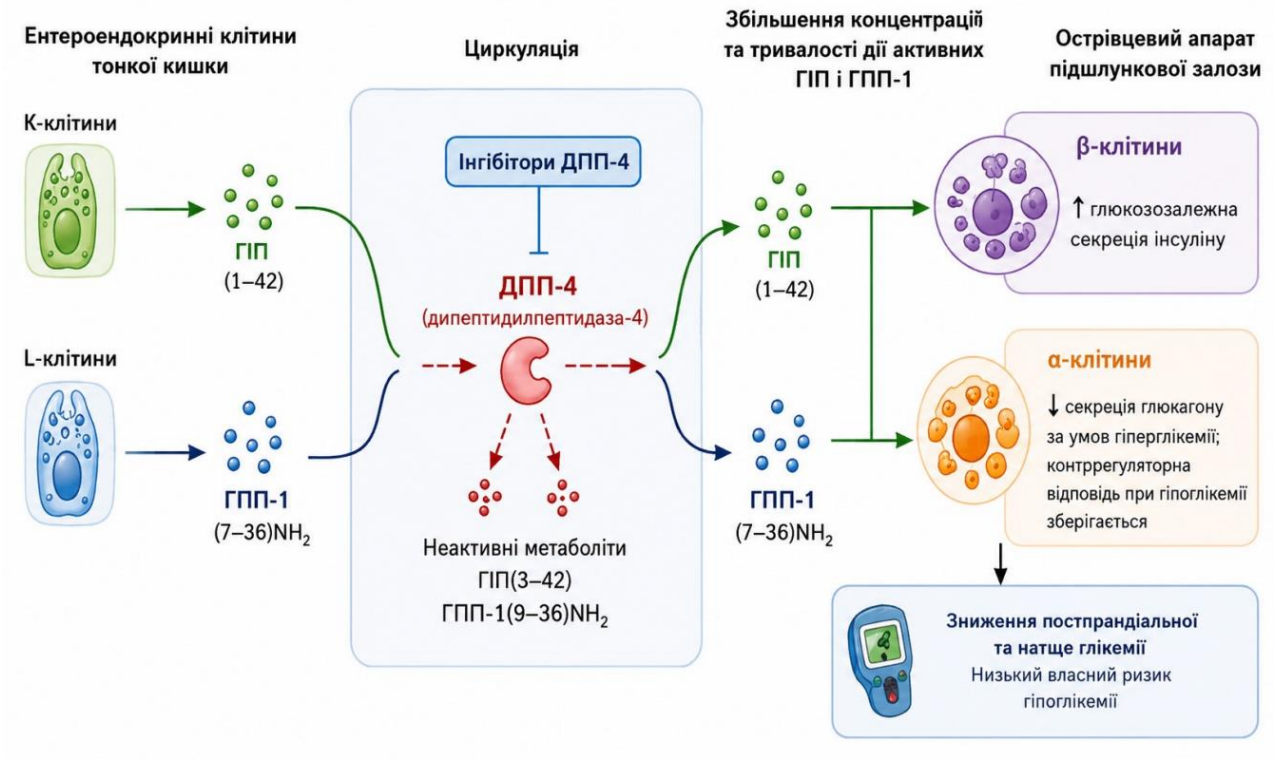


Рисунок 8.2. Механізм глюкозознижувальної дії інгібіторів ДПП-4

Примітка. Інгібування ДПП-4 зменшує протеолітичну інактивацію ендогенних ГІП і ГПП-1, подовжуючи їхню біологічну дію. Глюкозозалежний характер β- та α-клітинних ефектів пояснює низький власний ризик гіпоглікемії.

8.3. Фармакокінетика

Фармакокінетичні властивості інгібіторів ДПП-4 істотно відрізняються між окремими представниками класу, хоча ці відмінності не змінюють спільного механізму глюкозознижувальної дії. Найбільше клінічне значення мають шляхи елімінації, залежність системної експозиції від функції нирок, участь CYP-ферментів і транспортних систем у біотрансформації, утворення активних метаболітів та потенціал фармакокінетичних лікарських взаємодій. Тому фармакокінетику гліптинів недоцільно описувати як єдиний класовий профіль: за подібної фармакодинамічної мішені конкретні препарати потребують різного підходу при ХХН і поліфармації.

Більшість представників класу характеризуються достатньою пероральною біодоступністю та можуть застосовуватися незалежно від прийому

їжі. Водночас плазмовий період напіввиведення не завжди прямо визначає тривалість інгібування ДПП-4. Для препаратів із повільною дисоціацією комплексу з ферментом фармакодинамічний ефект може зберігатися довше, ніж це випливає лише з плазмової концентрації. Отже, режим дозування гліптинів є результатом поєднання фармакокінетичних властивостей і кінетики взаємодії з ДПП-4, а не просто функцією $T_{1/2}$.

Ситагліптин після перорального застосування швидко абсорбується; абсолютна біодоступність становить приблизно 87%, а максимальна концентрація в плазмі досягається через 1-4 год. Прийом їжі не має клінічно значущого впливу на його фармакокінетику. Близько 79% препарату виводиться із сечею у незміненому вигляді, тоді як метаболізм є другорядним шляхом елімінації; в ньому беруть участь переважно CYP3A4 і меншою мірою CYP2C8.

Переважна ниркова елімінація має безпосереднє клінічне значення. Нирковий кліренс ситагліптину перевищує очікуваний за рахунок лише клубочкової фільтрації, що узгоджується з участю активної канальцевої секреції; препарат є субстратом hOAT-3 і P-gp, хоча клінічна значущість окремих транспортних механізмів обмежена. При помірному порушенні функції нирок системна експозиція зростає приблизно вдвічі, а при тяжкому порушенні або термінальній нирковій недостатності приблизно вчетверо.

Саме ця залежність визначає необхідність дозової корекції. За актуальною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу при рШКФ ≥45 мл/хв/1,73 м² корекція дози не потрібна; при рШКФ 30<45 мл/хв/1,73 м² застосовують 50 мг один раз на добу, а при рШКФ <30мл/хв/1,73 м² включно з пацієнтами на гемодіалізі або перитонеальному діалізі – 25 мг один раз на добу. Час прийому не потрібно узгоджувати з проведенням діалізу.

Фармакологічний сенс такої корекції полягає у компенсації зниженого кліренсу, а не у зміні «чутливості» до препарату. Зменшення дози дозволяє підтримувати експозицію, ближчу до тієї, що формується при стандартному режимі у пацієнта зі збереженою функцією нирок.

Вілдагліптин швидко абсорбується після перорального застосування; абсолютна біодоступність становить близько 85%, а максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 1,7 год натще. Їжа дещо уповільнює абсорбцію та знижує Cmax, але не змінює загальну системну експозицію клінічно значущою мірою.

Для вілдагліптину метаболізм є основним шляхом елімінації, причому CYP450 не відіграє кількісно значущої ролі. Основний метаболіт LAY151 утворюється шляхом гідролізу ціаногрупи і не має фармакологічної активності. Відсутність істотної CYP-залежної біотрансформації пояснює низький потенціал класичних CYP-опосередкованих взаємодій.

Ниркова дисфункція однак змінює експозицію як вихідної речовини, так і її метаболітів. AUC вілдагліптину зростає приблизно у 1,4; 1,7 та 2 рази при легкому, помірному та тяжкому порушенні функції нирок відповідно, тоді як накопичення LAY151 є більш вираженим. За чинною європейською SmPC при легкому порушенні функції нирок корекція дози не потрібна; при помірному або тяжкому порушенні, а також при термінальній нирковій недостатності рекомендована доза становить 50 мг один раз на добу.

Окремо слід розмежовувати фармакокінетику і регуляторні обмеження при порушенні функції печінки. Незважаючи на відсутність великих змін експозиції в дослідженнях печінкової недостатності, актуальна SmPC не рекомендує застосування вілдагліптину в пацієнтів із порушенням функції печінки, зокрема при вихідному підвищенні аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) понад три верхні межі норми. Це обмеження пов'язане, насамперед, з профілем безпеки, а не з простим накопиченням препарату.

Для ***саксагліптину*** метаболічна біотрансформація має значно більше клінічне значення. Препарат переважно метаболізується CYP3A4/5 з утворенням активного 5-гідроксисаксагліптину, який також інгібує ДПП-4, хоча приблизно

вдвічі слабше за вихідну речовину. Отже, сумарна фармакологічна дія формується експозицією як самого препарату, так і його активного метаболіту.

Ця CYP3A4/5-залежність створює клінічно значущий потенціал лікарських взаємодій. Потужні інгібітори CYP3A4/5 підвищують експозицію саксагліптину, тому за їх одночасного застосування рекомендовану дозу обмежують до 2,5 мг один раз на добу. Індуктори CYP3A4/5, навпаки, можуть змінювати експозицію вихідного препарату та активного метаболіту. Серед основних гліптинів саме для саксагліптину метаболічні взаємодії через CYP3A4/5 мають найбільш виражене практичне значення.

Елімінація відбувається як нирковим, так і печінковим шляхом. Приблизно 24% введеної дози виводиться із сечею як незмінений саксагліптин і близько 36% – як активний метаболіт; нирковий кліренс перевищує очікуваний рівень клубочкової фільтрації, що свідчить про участь активної секреції. При рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² рекомендована доза становить 2,5 мг один раз на добу; для пацієнтів на гемодіалізі препарат застосовують після процедури.

Порушення функції печінки змінює співвідношення експозиції саксагліптину та його активного метаболіту, але за наявними фармакокінетичними даними ці зміни не вважаються достатніми для рутинної дозової корекції лише за ступенем печінкової недостатності. Це демонструє, що сам факт печінкового метаболізму не означає автоматичної необхідності зменшення дози.

Лінагліптин має найбільш відмінний профіль елімінації серед широко застосовуваних інгібіторів ДПП-4. Близько 90% препарату, що елімінується, залишається незміненим; метаболізм відіграє другорядну роль, а основний метаболіт фармакологічно не активний. Після введення радіоактивно міченого препарату приблизно 80% радіоактивності виводиться через ентерогепатичний/фекальний шлях і лише близько 5% із сечею.

Низька частка ниркової елімінації визначає важливу клінічну особливість: лінагліптин не потребує корекції дози при нирковій недостатності включно з

тяжким зниженням функції нирок. Водночас при тяжкому порушенні функції нирок системна експозиція все ж може бути дещо вищою; це не має достатнього клінічного значення для зміни дозування. Тому перевага полягає саме у фармакокінетичній простоті, а не у нефропротекторній дії.

Лінагліптин є субстратом P-gp і взаємодіє з CYP3A4. За терапевтичних концентрацій він має низький потенціал спричиняти клінічно значущі взаємодії з іншими субстратами P-gp, однак сильні індуктори P-gp або CYP3A4, зокрема рифампіцин, можуть суттєво знижувати його експозицію і відповідно ефективність. У такій ситуації актуальна інструкція для медичного застосування лікарського засобу рекомендує розглядати альтернативну терапію.

Фармакокінетика лінагліптину є нелінійною в терапевтичному діапазоні через концентраційно-залежне зв'язування з ДПП-4. Термінальний $T_{1/2}$ становить близько 200 год, тоді як період напівнакопичення значно коротший близько 11 годин. Тому тривалий термінальний період напіввиведення не слід інтерпретувати як пропорційне накопичення фармакологічно активної вільної речовини.

Алогліптин характеризується незначною метаболічною трансформацією та переважним нирковим виведенням. Метаболізм через CYP не є провідним шляхом його кліренсу, тому CYP-опосередковані взаємодії не належать до головних фармакокінетичних обмежень препарату. Натомість системна експозиція безпосередньо залежить від функції нирок.

При помірному порушенні функції нирок AUC алогліптину збільшується приблизно вдвічі, при тяжкому - приблизно втричі, а при термінальній нирковій недостатності - приблизно в чотири рази. Під час тригодинного гемодіалізу видаляється лише близько 7% дози. Ці зміни мають пряме дозове відображення. Стандартна доза становить 25 мг один раз на добу; при рШКФ 30<60 мл/хв – 12,5 мг один раз на добу, а при рШКФ 15<30 мл/хв або термінальній нирковій недостатності – 6,25 мг один раз на добу. Час прийому не потрібно узгоджувати з гемодіалізом.

При легкому або помірному порушенні функції печінки фармакокінетичні зміни не потребують дозової корекції; дані щодо тяжкої печінкової недостатності залишаються обмеженими. Тому в цій ситуації обережність визначається недостатністю доказової бази, а не встановленим значним накопиченням препарату.

Клінічне значення фармакокінетичних відмінностей.

Практично найважливішою фармакокінетичною відмінністю між інгібіторами ДПП-4 є залежність експозиції від функції нирок. Ситагліптин, саксагліптин та алогліптин потребують чіткої дозової корекції при зниженні ниркової функції; для вілдагліптину режим також змінюється при помірному та тяжкому порушенні функції нирок. Лінагліптин становить виняток, оскільки через мінімальну ниркову елімінацію корекція дози при ХХН не потрібна.

Друга клінічно значуща відмінність стосується лікарських взаємодій. Для саксагліптину найбільш важливою є залежність від CYP3A4/5; для лінагліптину це вплив сильних індукторів CYP3A4/P-gp. Для вілдагліптину CYP450 не є кількісно значущим шляхом метаболізму, а для ситагліптину й алогліптину CYP-залежна біотрансформація має другорядне значення.

Ці відмінності набувають особливої ваги в умовах поліфармації та ХХН, коли вибір конкретного гліптину повинен враховувати не лише очікуваний глікемічний ефект, але й можливість коректного дозування та потенційні взаємодії. Водночас фармакокінетичну зручність окремого препарату не слід ототожнювати з більшою клінічною ефективністю. Відсутність необхідності коригувати дозу лінагліптину при ХХН спрощує застосування, але не доводить його переваги за нирковими чи серцево-судинними кінцевими точками. Аналогічно короткий плазмовий $T_{1/2}$ вілдагліптину не означає недостатньої тривалості інгібування ДПП-4.

Отже, фармакокінетичні відмінності всередині класу мають використовуватися, насамперед, для раціонального вибору конкретного препарату, корекції режиму дозування та оцінки лікарських взаємодій, а не для

побудови клінічної ієрархії інгібіторів ДПП-4 за силою глюкозознижувальної дії. Основні фармакокінетичні відмінності між окремими представниками класу, що визначають особливості дозування, застосування при порушенні функції нирок і потенціал лікарських взаємодій, систематизовано в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1.

Порівняльна фармакокінетична характеристика основних інгібіторів ДПП-4.

Характеристика	Ситагліптин	Вілдагліптин	Саксагліптин	Лінагліптин	Алогліптин
Стандартна доза для дорослих	100 мг 1 раз/добу	50 мг 2 рази/добу*	5 мг 1 раз/добу	5 мг 1 раз/добу	25 мг 1 раз/добу
Біодоступність / абсорбція	≈87%; їжа істотно не впливає	≈85%; швидке всмоктування	≈67%; швидке всмоктування	≈30%; їжа не має клінічно значущого впливу	≈100%; їжа істотно не впливає
Основний шлях елімінації	Переважно нирковий; значна частка незміненого препарату	Переважно гідроліз; метаболіти виводяться нирками	Печінковий метаболізм + ниркове виведення	Переважно жовч/кишківник; ниркова екскреція незначна	Переважно нирковий; значна частка незміненого препарату
Метаболізм / CYP	Мінімальний; CYP3A4/2C8 другорядно	CYP-залежний метаболізм незначущий; основний шлях гідроліз	CYP3A4/5; утворюється активний метаболіт	Клінічно значущий CYP-метаболізм відсутній	Мінімальний CYP-метаболізм
Активний метаболіт	Ні	Ні	Так, 5-гідроксисаксагліптин	Ні	Так, M-I (N-деметильований; <1%)
Корекція дози при ХХН	Так, залежно від рШКФ	Так; при помірній/тяжкій ХХН та ТНН 50 мг 1 раз/добу	Так; при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² – 2,5 мг 1 раз/добу	Не потрібна, включно з тяжкою ХХН і діалізом	Так, залежно від КлКр/рШКФ
Ключове практичне значення	Висока залежність експозиції від функції нирок	Гідролітичний метаболізм; окремі вимоги до печінкового моніторингу	CYP3A4/5-залежні взаємодії; активний метаболіт	Найменша залежність від функції нирок; зручний при ХХН	Висока залежність експозиції від функції нирок

*Примітка. * Для окремих клінічних ситуацій і національних інструкцій режим вілдагліптину може відрізнятися; при помірній або тяжкій нирковій недостатності та термінальній нирковій недостатності застосовують 50 мг 1 раз на добу. ХХН - хронічна*

хвороба нирок; ТНН - термінальна ниркова недостатність; рШКФ - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; КлКр - кліренс креатиніну.

8.4. Ефективність

Глюкозознижувальна ефективність інгібіторів ДПП-4 безпосередньо пов'язана з особливостями їх механізму дії. Препарати цього класу не створюють незалежного інсулінотропного стимулу і не забезпечують фармакологічної активації інкретинових рецепторів на рівні, характерному для арГПП-1. Їх дія обмежена збереженням ендогенних ГПП-1 і ГІП та відповідним посиленням глюкозозалежної острівцевої відповіді. Це визначає клінічно значуще, але загалом помірне зниження глікемії. В сучасних порівняльних оцінках інгібітори ДПП-4 належать до класів із відносно невисокою глюкозознижувальною потужністю; ADA 2026 зазначає, що в мережевих метааналізах саме вони забезпечували найменше середнє зниження HbA1c серед порівнюваних класів цукрознижувальних препаратів.

Величина відповіді на терапію не є сталою характеристикою класу або конкретного препарату. Вона залежить від вихідного HbA1c, тривалості ЦД2, функціонального резерву β-клітин, попередньої терапії та характеристик досліджуваної популяції. Зі зростанням вихідної гіперглікемії абсолютне зниження HbA1c зазвичай збільшується, тому наведення єдиного універсального показника на кшталт «інгібітори ДПП-4 знижують HbA1c на певний відсоток» без зазначення клінічного контексту має обмежену інформативність. Для оцінки ефективності важливими є не лише середня зміна HbA1c, а й частка пацієнтів, які досягають індивідуальної глікемічної цілі, та стійкість контролю в часі.

Інгібітори ДПП-4 знижують як постпрандіальну глікемію, так і глікемію натще. Вплив на постпрандіальний компонент закономірно випливає з посилення інкретинової відповіді після надходження нутрієнтів, тоді як зменшення глікемії натще пов'язане з інтегрованим впливом на секрецію інсуліну і глюкагону та відповідною зміною печінкової продукції глюкози. Однак співвідношення цих компонентів може відрізнятися залежно від

вихідного метаболічного стану, тому клінічний ефект доцільніше оцінювати за інтегральними показниками тривалого глікемічного контролю.

Особливе значення для оцінки довготривалої ефективності має дослідження GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes: A Comparative Effectiveness Study). До нього було включено 5047 пацієнтів з ЦД2 тривалістю менше 10 років, які отримували метформін та мали вихідний HbA1c 6,8–8,5%. Учасників рандомізували до додавання інсуліну гларгіну U-100, глімепіриду, ліраглутиду або ситагліптину. Первинною метаболічною кінцевою точкою була підтверджена втрата контролю HbA1c <7,0%. За середнього спостереження близько 5 років усі чотири препарати знижували HbA1c, однак здатність підтримувати цільовий рівень відрізнялася: частота первинної кінцевої точки становила 26,5; 30,4; 26,1 і 38,1 випадку на 100 років відповідно для гларгіну, глімепіриду, ліраглутиду та ситагліптину. Отже, ситагліптин був найменш ефективним із чотирьох досліджуваних стратегій щодо тривалого підтримання HbA1c <7%.

Інтерпретувати результати дослідження GRADE як доказ загальної «неефективності» інгібіторів ДПП-4 було би неправильно. Дослідження оцінювало один представник класу, а саме ситагліптин як додаткову терапію до метформіну в чітко визначеній популяції. Воно також не включало іНЗКТГ-2, а ліраглутид був єдиним представником арГПП-1; дизайн дослідження формувався до сучасного етапу широкого застосування цих препаратів. Водночас результати GRADE надає важливі прямі порівняльні дані: якщо терапевтичною метою є максимально стійке підтримання HbA1c нижче 7%, ситагліптин не продемонстрував рівноцінної ефективності гларгіну або ліраглутиду. Цей результат узгоджується із сучасними мережевими метааналізами, на які спирається ADA 2026.

Цікаво, що абсолютні відмінності середнього HbA1c між групами в дослідженні GRADE залишалися відносно невеликими: на четвертому році середній HbA1c становив 7,1% у групах гларгіну і ліраглутиду, 7,2%

ситагліптину та 7,3% глімепіриду. Це демонструє методологічно важливу відмінність між одноразовою або середньою величиною HbA1c та довговічністю глікемічного контролю. Невелика різниця середніх значень не виключає суттєвої різниці в часі до втрати встановленої глікемічної цілі.

Відмінності були особливо помітними в пацієнтів із вищим вихідним HbA1c: у дослідженні GRADE перевага гларгіну, ліраглутиду та глімепіриду порівняно із ситагліптином збільшувалася зі зростанням вихідної глікемії. Це має практичне значення, оскільки помірна фармакологічна потужність інгібування ДПП-4 стає більш обмежувальною саме тоді, коли необхідне значне зниження HbA1c. Натомість при невеликому перевищенні індивідуальної глікемічної цілі абсолютна різниця між класами може мати менше клінічне значення, а вибір препарату більшою мірою визначатиметься безпекою, переносимістю та коморбідністю.

Ефективність інгібіторів ДПП-4 у комбінованій терапії залежить від фармакодинамічної комплементарності препаратів. Комбінація з метформіном дозволяє впливати на різні ланки патогенезу гіперглікемії: метформін переважно зменшує печінкову продукцію глюкози, тоді як інгібування ДПП-4 посилює глюкозозалежну інкретинову регуляцію острівцевої секреції. Подібний принцип може використовуватися при поєднанні з іНЗКТГ-2, тіазолідиндіонами або інсуліном. Водночас додаткове зниження HbA1c саме по собі не визначає оптимальності комбінації: сучасний вибір терапії повинен враховувати ризик гіпоглікемії, масу тіла, серцево-судинні та ниркові захворювання і наявність доказів впливу препаратів на відповідні клінічні наслідки.

Принципово інша ситуація виникає при спробі поєднати інгібітор ДПП-4 з прямою ГПП-1-орієнтованою терапією. Таке поєднання не забезпечує клінічно значущої додаткової глюкозознижувальної користі, оскільки збереження ендогенного ГПП-1 шляхом пригнічення його деградації не додає суттєвого ефекту на тлі фармакологічної рецепторної стимуляції. Тому одночасне застосування інгібітора ДПП-4 з арГПП-1 або подвійним арГПП-1/ГІП не

рекомендується. Це клінічне положення узгоджується з фармакодинамічною межею інгібування ДПП-4, розглянутою в підрозділі 8.2.

Оцінка впливу на масу тіла потребує відокремлення глікемічної ефективності від інших метаболічних результатів. На рівні класу інгібітори ДПП-4 вважаються переважно вагонейтральними, тому значного зменшення маси тіла від їх застосування не очікують. Водночас нейтральність ваги не означає, що в окремих дослідженнях маса тіла кожного пацієнта залишається незмінною. Зокрема, у дослідженні GRADE у групі ситагліптину на четвертому році спостерігалося середнє зниження маси тіла приблизно на 2 кг, однак воно було меншим, ніж у групі ліраглутиду. Тому коректніше характеризувати клас за відсутністю послідовного клінічно значущого вагознижувального ефекту, а не як такий, що абсолютно не впливає на масу тіла.

Дослідження серцево-судинних наслідків розширили поняття ефективності інгібіторів ДПП-4 за межі глікемічних показників. Рандомізовані дослідження SAVOR-TIMI 53 для саксагліптину, EXAMINE для алогліптину, TECOS для ситагліптину, CARMELINA для лінагліптину та активне порівняння лінагліптину з глімепіридом у CAROLINA сформували значний масив даних щодо серцево-судинних наслідків. Їх сукупна інтерпретація полягає, насамперед, у підтвердженні серцево-судинної безпеки щодо атеросклеротичних подій, а не у встановленні класової кардіопротекторної дії.

Це розмежування принципове для оцінки клінічної ефективності. Доведена не меньша ефективність щодо комбінованих серцево-судинних кінцевих точок означає, що препарат не збільшував ризик понад заздалегідь визначену межу, але не свідчить про здатність зменшувати ризик МАСЕ. Саме тому інгібітори ДПП-4 не отримали позиціонування як клас із доведеною антиатеросклеротичною органопротекцією, аналогічною встановленій для окремих арГПП-1. Аналогічно можливість застосування гліптинів при ХХН не є доказом нефропротекції: великими outcome-дослідженнями не встановлене класового зниження ризику прогресування ХХН, достатнього для розгляду інгібіторів ДПП-4 як нирково-

протекторної терапії. Сучасні рекомендації відповідно характеризують їх вплив як нейтральний на атеросклеротичні серцево-судинні захворювання і ниркові кінцеві точки.

Питання госпіталізацій з приводу серцевої недостатності потребує окремої оцінки безпеки і тому докладно розглядається у підрозділі 8.5. Для характеристики ефективності достатньо зазначити, що інгібітори ДПП-4 не мають доведеного класового ефекту щодо зниження ризику серцевої недостатності. Отже, відсутність органопротекторної користі не означає відсутності глікемічної ефективності, але істотно впливає на місце класу в сучасних алгоритмах лікування пацієнтів із відповідною коморбідністю.

У підсумку ефективність інгібіторів ДПП-4 доцільно оцінювати на двох рівнях. Перший – глікемічний: препарати забезпечують клінічно значуще зниження HbA1c, впливають на постпрандіальну глікемію та глікемію натще і можуть використовуватися як компоненти комбінованої терапії ЦД2. Другий – клінічний порівняльний: їх глюкозознижувальна потужність є помірною, вираженого вагознижувального ефекту немає, а класової серцево-судинної чи ниркової органопротекції не встановлено. Саме тому терапевтична цінність інгібіторів ДПП-4 визначається не перевагою за максимальною силою зниження HbA1c, а співвідношенням достатньої для конкретного пацієнта глікемічної ефективності з іншими властивостями класу, насамперед, низьким власним ризиком гіпоглікемії, пероральним застосуванням і загалом сприятливою переносимістю.

8.5. Безпека застосування

Профіль безпеки інгібіторів ДПП-4 значною мірою визначається глюкозозалежним характером їх впливу на острівцеву секрецію. На відміну від похідних сульфонілсечовини та меглітинідів препарати цього класу не створюють самостійного, відносно незалежного від рівня глікемії

секретагогічного стимулу, тому їх власний ризик гіпоглікемії є низьким. Це положення, однак стосується фармакодинаміки самого інгібітора ДПП-4 і не може автоматично переноситися на комбіновану терапію.

При одночасному застосуванні з інсуліном або інсуліновими секретагогами, передусім похідними сульфонілсечовини, частота гіпоглікемії може зростати. Регуляторна інформація для саксагліптину, наприклад, прямо зазначає підвищення частоти підтвердженої гіпоглікемії при його додаванні до інсуліну або сульфонілсечовини та допускає необхідність зменшення дози препарату з вищим гіпоглікемічним потенціалом. Отже, виникнення гіпоглікемії за такої комбінації не слід інтерпретувати як втрату глюкозозалежності механізму інгібування ДПП-4: ризик формується сумарною фармакодинамікою всієї схеми.

Нейтральний вплив на масу тіла також є характерною властивістю класу, але в контексті безпеки це доцільніше розглядати як відсутність систематичного небажаного збільшення маси тіла, а не як самостійний терапевтичний ефект. Механістичне підґрунтя вагонейтральності вже розглянуто у підрозділі 8.2, тому повторно пов'язувати її з рівнем арГПП-1-стимуляції в цьому підрозділі немає потреби [10].

Одним із найбільш дискусійних питань безпеки залишається *гострий панкреатит*. Для окремих інгібіторів ДПП-4 постмаркетингово описані випадки гострого, у тому числі, геморагічного або некротизуючого панкреатиту, що відображено в регуляторній інформації; при підозрі на панкреатит препарат рекомендується негайно припинити. Для саксагліптину також зазначено: невідомо, чи підвищує перенесений раніше панкреатит ризик його розвитку під час терапії. Для вілдагліптину європейська SmPC рекомендує припинити препарат при підозрі на панкреатит і не відновлювати його після підтвердженого гострого панкреатиту; при відповідному анамнезі рекомендована обережність.

Водночас характер доказів щодо класового ризику панкреатиту залишається неоднорідним. Оновлений метааналіз рандомізованих досліджень

2024 року спеціально присвячений ризику панкреатиту та раку підшлункової залози при застосуванні інгібіторів ДПП-4, що відображує збереження суперечностей у доказовій базі. Дані спостережних досліджень також не є однорідними; зокрема, велике когортне дослідження 2024 року не виявило значущого підвищення ризику гострого панкреатиту навіть у пацієнтів із підвищеним вихідним ризиком. Тому коректніше розглядати панкреатит як регуляторно значущий сигнал безпеки, що потребує клінічної обережності, а не як однозначно доведений частий класовий токсичний ефект.

Іншим рідкісним, але клінічно важливим ускладненням є *бульозний пемфігоїд.* Його асоціація з інгібіторами ДПП-4 підтверджується постмаркетинговими даними та відображена в інструкціях препаратів. Для лінагліптину цей сигнал отримав додаткове підтвердження у дослідженні CARMELINA. Бульозний пемфігоїд зареєстрований у 7 пацієнтів, які отримували лінагліптин, порівняно з відсутністю випадків у групі плацебо; частина пацієнтів потребувала госпіталізації. За появи пухирів або ерозивних уражень шкіри необхідно враховувати можливий зв'язок з інгібітором ДПП-4; при підозрі на бульозний пемфігоїд регуляторні рекомендації передбачають припинення препарату та дерматологічну оцінку.

Механізм цієї реакції остаточно не встановлений. ДПП-4/CD26 бере участь у низці імунорегуляторних процесів, тому існують гіпотези щодо впливу її інгібування на імунологічну толерантність і протеолітичну модифікацію шкірних білків. Проте ці механістичні пояснення не мають достатнього підтвердження для представлення як встановленого причинного ланцюга. Саме тому надійніше розмежовувати клінічно підтверджену асоціацію та механізм, який продовжує досліджуватися.

Для класу також описана тяжка, іноді *інвалідизуюча артралгія*. FDA розглядає інгібітори ДПП-4 як можливу причину тяжкого суглобового болю. Регуляторні дані показують широкий часовий інтервал виникнення симптомів – від одного дня до кількох років після початку терапії. Після припинення

препарату біль зазвичай зменшувався; описані випадки рецидиву після повторного застосування того ж або іншого інгібітора ДПП-4. Така реакція не є частою, але при появі нового вираженого суглобового болю фармакотерапію інгібітором ДПП-4 необхідно розглядати серед можливих причин.

Серйозні *реакції гіперчутливості* включно з анафілаксією ангіоневротичним набряком та ексфоліативними шкірними реакціями також описані постмаркетингово для окремих представників класу. Для лінагліптину такі реакції прямо включені до регуляторних застережень. За підтвердженої серйозної реакції препарат слід припинити. Можливість безпечної заміни на інший інгібітор ДПП-4 після тяжкої гіперчутливості не можна вважати гарантованою, оскільки частота та механізми потенційної перехресної реактивності недостатньо визначені.

Найбільш чітко встановленою внутрішньокласовою неоднорідністю *серцево-судинної безпеки* є сигнал щодо серцевої недостатності при застосуванні саксагліптину. У дослідженні SAVOR-TIMI 53 госпіталізація з приводу серцевої недостатності виникла у 3,5% пацієнтів групи саксагліптину проти 2,8% у групі плацебо; відносний ризик був підвищений на 27% (HR 1,27; 95% ДІ 1,07-1,51). Більший абсолютний ризик спостерігався, зокрема, в пацієнтів із попередньою серцевою недостатністю або нирковою дисфункцією.

Цей результат не слід екстраполювати на весь клас як однорідний ефект. Формулювання «інгібітори ДПП-4 спричиняють серцеву недостатність» було би доказово некоректним. Водночас регуляторне застереження щодо ризику серцевої недостатності існує не тільки для саксагліптину: для алогліптину FDA також рекомендує оцінювати співвідношення користь/ризик у пацієнтів із підвищеним ризиком серцевої недостатності та спостерігати за відповідними симптомами. Тому практично доцільно розрізняти переконливий рандомізований сигнал саксагліптину та ширший регуляторний контекст, який включає алогліптин.

Для вілдагліптину специфічне значення має *безпека з боку печінки*. Актуальна європейська коротка характеристика лікарського засобу (SmPC) рекомендує визначати показники функції печінки до початку лікування, контролювати їх з інтервалом три місяці протягом першого року, а надалі – періодично. При стійкому підвищенні аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази у ≥3 рази понад верхню межу норми препарат рекомендується відмінити; після нормалізації показників повторне призначення вілдагліптину не рекомендується. Препарат також не рекомендується пацієнтам із порушенням функції печінки включно з вихідним АЛТ або АСТ >3 верхніх меж норми.

Ці обмеження не слід інтерпретувати як доказ високої частоти тяжкої гепатотоксичності. У SmPC зазначено, що випадки печінкової дисфункції включно з гепатитом були рідкісними і в більшості випадків не супроводжувалися клінічними наслідками після припинення препарату. Практичне значення полягає, насамперед, у тому, що вілдагліптин має більш формалізований алгоритм печінкового моніторингу, ніж інші основні представники класу.

Функція нирок впливає на безпечність терапії переважно через фармакокінетику. Як детально розглянуто у підрозділі 8.3, ситагліптин, саксагліптин та алогліптин потребують дозової корекції при відповідному зниженні ниркової функції; режим вілдагліптину також змінюється при помірній і тяжкій нирковій недостатності, тоді як лінагліптин не потребує такої корекції. Отже, немає потреби повторювати конкретні порогові значення рШКФ і дози: з позиції безпеки принциповим є те, що невідповідність дози фактичній функції нирок може призводити до надлишкової системної експозиції.

Відповідно *потенціал лікарських взаємодій* не є однаковим для всіх гліптинів. CYP3A4/5-залежність саксагліптину і вплив потужних індукторів CYP3A4/P-gp на лінагліптин уже детально розглянуті у підрозділі 8.3. У контексті безпеки це означає необхідність оцінювати супутню фармакотерапію

перед призначенням препарату, особливо в пацієнтів із поліфармацією. Повторне наведення фармакокінетичних деталей у цьому підрозділі не додає доказової цінності.

Загалом інгібітори ДПП-4 мають сприятливий профіль повсякденної переносимості, насамперед, завдяки низькому власному ризику гіпоглікемії, відсутності систематичного збільшення маси тіла та відносно невеликій частоті побічних реакцій, які змушують припинити терапію. Водночас така характеристика не повинна створювати враження відсутності специфічних ризиків. Клінічно значущими залишаються панкреатит як регуляторний сигнал із неоднорідною доказовою базою, бульозним пемфігоїдом, тяжкою артралгією, реакцією гіперчутливості, сигналом серцевої недостатності для саксагліптину та специфічними вимоги до печінкового моніторингу при застосуванні вілдагліптину.

Отже, сприятливий профіль безпеки інгібіторів ДПП-4 слід розуміти не як відсутність серйозних небажаних реакцій, а як низьку частоту більшості клінічно значущих ускладнень за умови належного вибору препарату, коректного дозування та врахування індивідуальних факторів ризику. Безпечне застосування класу потребує оцінки фонової цукрознижувальної терапії, функції нирок і печінки, лікарських взаємодій та специфічних регуляторних застережень окремих представників.

8.6. Порівняльна характеристика з іншими класами пероральних цукрознижувальних препаратів

Інгібітори ДПП-4 об'єднані спільним механізмом фармакологічної дії та загалом близькою глюкозознижувальною ефективністю, однак не є повністю взаємозамінними. Клінічно значущі відмінності всередині класу стосуються передусім шляхів елімінації, необхідності корекції дози при порушенні функції нирок, потенціалу лікарських взаємодій та специфічних застережень щодо

безпеки. Натомість наявні дані не дають достатніх підстав будувати переконливу внутрішньокласову ієрархію за силою зниження HbA1c. Тому вибір конкретного гліптину доцільніше здійснювати відповідно до клінічного профілю пацієнта, а не на підставі невеликих відмінностей середньої глікемічної відповіді.

У межах класу найбільш практично значущим є розмежування за фармакокінетичними характеристиками. Ситагліптин, саксагліптин та алогліптин потребують дозової адаптації при відповідному зниженні функції нирок; режим вілдагліптину також змінюється при помірному та тяжкому порушенні ниркової функції, тоді як лінагліптин не потребує ниркової корекції дози. Ця особливість може спрощувати його застосування при ХХН, але не повинна інтерпретуватися як доказ нефропротекторної переваги. ADA 2026 прямо розмежовує фармакокінетичну придатність інгібіторів ДПП-4 при ХХН та препарати з доведеним впливом на прогресування ниркового захворювання.

Інші внутрішньокласові відмінності також мають значення переважно для безпеки й зручності застосування. Для саксагліптину важливими є CYP3A4/5-залежні взаємодії та встановлений у дослідженні SAVOR-TIMI 53 сигнал щодо госпіталізації з приводу серцевої недостатності; для алогліптину слід враховувати відповідний регуляторний контекст; для вілдагліптину – формалізовані вимоги до контроля функції печінки. Ці відмінності не змінюють класового механізму дії, але можуть бути визначальними при виборі препарату в пацієнта з поліфармацією, ХХН, захворюванням печінки або серцевою недостатністю. Детально ці аспекти розглянуті у підрозділах 8.3 та 8.5, тому в порівняльній характеристиці їх доцільно використовувати лише як критерії персоніфікації терапії.

Порівняння з метформіном. Метформін і інгібітори ДПП-4 мають різні механізми дії, але обидва підходи характеризуються низьким власним ризиком гіпоглікемії. Метформін традиційно забезпечує більш виражений глюкозознижувальний ефект і залишається важливим компонентом терапії ЦД2 за відсутності протипоказань та доброї переносимості. Інгібітори ДПП-4 загалом

поступаються йому за середньою глікемічною потужністю, але мають простий режим застосування і можуть бути корисними, коли метформін не переноситься або його використання обмежене клінічними обставинами. ADA 2026 відносить інгібітори ДПП-4 до дещо слабших глюкозознижувальних засобів порівняно з низкою інших сучасних класів.

Водночас сучасний вибір цукрознижувальної терапії вже не базується на обов'язковій послідовності «метформін та другий препарат» для всіх пацієнтів. За наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності, ХХН або інших станів із доведеною користю певних класів вибір може визначатися органопротекторними властивостями незалежно від попереднього застосування метформіну. Тому порівняння інгібіторів ДПП-4 з метформіном має розглядатися в межах персоніфікованої, а не жорстко ступеневої моделі фармакотерапії.

Порівняння з похідними сульфонілсечовини найбільш чітко демонструє одну з ключових фармакодинамічних переваг інгібіторів ДПП-4, а саме: низький власний ризик гіпоглікемії. Похідні сульфонілсечовини безпосередньо стимулюють секрецію інсуліну через K_{ATP}-канали і тому можуть спричиняти гіпоглікемію навіть за відсутності значної гіперглікемії, тоді як ефект інгібіторів ДПП-4 значною мірою зберігає глюкозозалежність. Крім того, для похідних сульфонілсечовини більш характерна тенденція до збільшення маси тіла, тоді як інгібітори ДПП-4 переважно нейтральні щодо маси тіла.

Проте перевага інгібіторів ДПП-4 за безпекою не означає їх переваги за всіма параметрами. Похідні сульфонілсечовини можуть забезпечувати більш виражене початкове зниження HbA1c і часто мають нижчу вартість. Результати дослідження GRADE також підтверджують, що ситагліптин не перевищував глімепірид за стійкістю глікемічного контролю; натомість гіпоглікемічний профіль препаратів суттєво відрізнявся. Отже, вибір між цими класами є компромісом між глікемічною потужністю, безпекою, вартістю та характеристиками конкретного пацієнта.

Порівняння з іНЗКТГ-2. У сучасній терапії ЦД2 найбільш принципова відмінність між інгібіторами ДПП-4- і іНЗКТГ-2 стосується не стільки зниження HbA1c, скільки впливу на клінічні наслідки. ІНЗКТГ-2 мають доведену здатність зменшувати ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності та сповільнювати прогресування ХХН у відповідних популяціях, тоді як для інгібіторів ДПП-4 аналогічної класової органопротекторної користі не встановлене. Саме тому при серцевій недостатності або ХХН сучасні рекомендації віддають пріоритет іНЗКТГ-2 за наявності відповідних показань.

Разом із тим профілі переносимості класів відрізняються. Інгібітори ДПП-4 не спричиняють фармакологічної глюкозурії та не мають пов'язаних із нею генітальних мікотичних інфекцій або осмотичного діурезу. Тому вони можуть залишатися прийнятним засобом контролю глікемії, якщо іНЗКТГ-2 не переноситься, протипоказаний або не може бути застосований з інших причин. Такий вибір, однак, означає заміну глікемічного компонента терапії, а не еквівалентну заміну кардіоренального захисту.

Порівняння з ГПП-1-орієнтованою терапією. Попри спільну належність до інкретин-орієнтованих підходів, інгібітори ДПП-4 та арГПП-1 істотно відрізняються за інтенсивністю та спектром фармакологічної дії. Інгібітори ДПП-4 збільшують доступність ендогенних ГПП-1 і ГІП, тоді як арГПП-1 забезпечують пряму рецепторну стимуляцію, яка значно перевищує фізіологічний рівень ендогенної інкретинової сигналізації. Ця відмінність пояснює більшу глюкозознижувальну потужність арГПП-1, більш виражений вплив на масу тіла та наявність для окремих представників доведених серцево-судинних і ниркових переваг. Інгібітори ДПП-4 такого профілю органопротекції не демонструють.

Водночас інгібітори ДПП-4 мають простіший режим застосування, переважно не потребують титрації, характеризуються низькою частотою шлунково-кишкових небажаних реакцій і можуть бути зручнішими для пацієнтів, яким більш інтенсивна інкретинова терапія не підходить. Особливо це

може мати значення в частини пацієнтів старшого віку з легкою або помірною гіперглікемією, коли пріоритетом є мінімізація гіпоглікемії та складності лікувального режиму. ADA 2026 прямо зазначає, що інгібітори ДПП-4 мають небагато побічних ефектів і мінімальний ризик гіпоглікемії, хоча їх глюкозознижувальна дія відносно слабка.

Одночасне застосування інгібітора ДПП-4 з арГПП-1 або подвійна ГІП/ГПП-1-рецепторна терапія не мають фармакологічного обґрунтування для рутинного використання, оскільки не забезпечує додаткового клінічно значущого зниження глікемії понад ефект прямої рецепторної агоністичної терапії. ADA 2026 не рекомендує таку комбінацію.

Порівняння з інсулінотерапією. Інсулін має принципово вищу потенційну глюкозознижувальну ефективність і залишається необхідним при вираженій гіперглікемії, симптомах катаболізму або недостатності неінсулінової терапії. Інгібітори ДПП-4 не можуть замінити інсулін за значного дефіциту ендогенного інсулінового резерву. Їх перевага полягає не в максимальній фармакологічній потужності, а в пероральному застосуванні, низькому власному ризику гіпоглікемії та простоті режиму.

Разом із тим інгібітори ДПП-4 можуть застосовуватися у комбінації з інсуліном, якщо необхідне додаткове помірне зниження глікемії без суттєвого ускладнення терапевтичної схеми. В такій ситуації ризик гіпоглікемії визначається переважно інсуліновим компонентом, тому додавання гліптину може потребувати перегляду дози інсуліну залежно від глікемічної відповіді.

Пацієнти старшого віку є однією з клінічних груп, в яких властивості інгібіторів ДПП-4 можуть мати особливу практичну цінність. Мінімальний власний ризик гіпоглікемії, пероральний шлях введення, відсутність необхідності складної титрації та загалом сприятлива переносимість дозволяють розглядати клас при помірній гіперглікемії, особливо якщо інтенсивніші фармакологічні стратегії не потрібні або погано переносяться. ADA 2026 прямо характеризує інгібітори ДПП-4 у старших пацієнтів як відносно слабкі

глюкозознижувальні засоби з небагатьма побічними ефектами та мінімальним ризиком гіпоглікемії.

Вік сам по собі не є показанням до вибору інгібітора ДПП-4. За наявності серцевої недостатності, ХХН або іншого стану, для якого доведена органопротекторна користь іншого класу, пріоритет повинен визначатися цими клінічними наслідками. Тому перевага інгібіторів ДПП-4 для старших пацієнтів полягає, насамперед, у терапевтичній простоті та низькому ризику гіпоглікемії, а не у специфічній віковій органопротекції.

Наявність ХХН добре демонструє необхідність розмежовувати можливість застосування препарату та його нефропротекторну ефективність. Інгібітори ДПП-4 можуть використовуватися при значному зниженні функції нирок за умови відповідної дозової корекції; лінагліптин такої корекції не потребує. Проте ця фармакокінетична придатність не означає доведеного уповільнення прогресування ХХН. ADA 2026 віддає перевагу при ХХН препаратам із підтвердженими нирковими та серцево-судинними перевагами, насамперед, іНЗКТГ-2 і, залежно від клінічного контексту, арГПП-1.

Отже, інгібітор ДПП-4 для пацієнта з ХХН може виконувати функцію додаткового засобу глікемічного контролю, але не повинен замінювати терапію, призначену для ниркового або серцево-судинного захисту.

Місце класу в сучасній терапії. Зміна концепції лікування ЦД2 від переважно HbA1c-центричної моделі до стратегії, що одночасно враховує серцево-судинний ризик, серцеву недостатність, ХХН і масу тіла, закономірно змінила місце інгібіторів ДПП-4. Вони не належать до найбільш потужних глюкозознижувальних засобів і не мають класово доведених кардіоренальних або вагознижувальних переваг. ADA 2026 характеризує їх як відносно слабші глюкозознижувальні препарати, а у порівняльних аналізах інгібітори ДПП-4 забезпечують одне з найменших середніх знижень HbA1c серед сучасних класів.

Це узгоджується з прямими порівняльними даними дослідження GRADE: усі досліджувані препарати покращували глікемічний контроль при додаванні до

метформіну, але гларгін і ліраглутид були статистично, хоча й помірно, ефективнішими за ситагліптин щодо досягнення та підтримання глікемічної цілі. Ці результати не дозволяють переносити порівняння одного препарату на весь клас без застережень, але вони добре демонструють межу глікемічної потужності інгібування ДПП-4.

Водночас клас зберігає чітку клінічну нішу. Поєднання перорального застосування, низького власного ризику гіпоглікемії, нейтрального впливу на масу тіла, відносно простого дозування та загалом сприятливої переносимості може бути цінним для пацієнтів із помірною потребою в додатковому глікемічному контролі, особливо якщо важливо уникати гіпоглікемії, збільшення маси тіла або складної терапевтичної схеми.

Однак аке позиціонування є селективним, а не рутинним. За наявності атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності, ХХН або клінічно значущої потреби у зменшенні маси тіла терапевтичні пріоритети можуть зміщуватися на користь препаратів із доведеною органопротекторною або вагознижувальною дією. Тому сучасне місце інгібіторів ДПП-4 визначається не спробою конкурувати з більш потужними чи органопротекторними класами, а можливістю забезпечити достатній для конкретного пацієнта глікемічний ефект за сприятливого профілю повсякденної переносимості.

В межах самого класу вибір препарату доцільно здійснювати за практичними критеріями: функція нирок, наявність серцевої недостатності, функція печінки, потенційні лікарські взаємодії та зручність режиму дозування. Тому фармакокінетичні та безпекові відмінності мають більше значення для персоніфікованого вибору конкретного гліптину, ніж незначні потенційні відмінності їх середньої глікемічної ефективності. Порівняльні характеристики інгібіторів ДПП-4 та інших основних класів цукрознижувальної терапії, що визначають їх сучасне клінічне позиціонування, наведені в таблиці 8.2.

Таблиця 8.2.

Місце інгібіторів ДПП-4 серед основних класів цукрознижувальної терапії.

Характеристика	Інгібітори ДПП-4	Метформін	Препарати сульфонілсечовини	іНЗКТГ-2	арГПП-1
Глікемічна ефективність	Помірна	Висока	Висока	Помірна–висока	Висока–дуже висока
Власний ризик гіпоглікемії	Низький	Низький	Високий	Низький	Низький
Вплив на масу тіла	Нейтральний	Нейтральний / помірне зниження	Збільшення	Зниження	Зниження, часто клінічно значуще
СН	Переважно нейтральні; для саксагліптину сигнал ↑ госпіталізацій	Не має доведеної специфічної переваги щодо СН	Можливе погіршення профілю ризику через гіпоглікемію/ збільшення маси	Доведене зниження ризику госпіталізації при СН	Для окремих препаратів сприятливі СС-наслідки; не клас терапії СН
ХХН / ниркові наслідки	Можливе застосування з корекцією дози; лінагліптин без ниркової корекції; нефропротек-ція не доведена	Обмеження при низькій рШКФ	Нейтральні; ризик гіпоглікемії зростає при ХХН	Доведена нефропротекція для відповідних препаратів/показань	Для окремих препаратів сприятливі ниркові наслідки
Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання	Переважно серцево-судинна безпека без доведеної класової переваги	Не має доведеної специфічної АССЗ-протекції	Без доведеної органопротекції	Для окремих препаратів зниження СС-ризику	Для окремих препаратів зниження СС-ризику
Шлях введення	Пероральний	Пероральний	Пероральний	Пероральний	Переважно підшкір-ний; семаглутид має пероральну форму
Ключове обмеження	Помірна ефективність; відсутність доведеної класової органопротек-ції	ШКТ-переносимість; обмеження при вираженому зниженні рШКФ	Гіпоглікемія, збільшення маси тіла	Генітальні мікотичні інфекції, дегідратація; рідко кетоацидоз	ШКТ-побічні ефекти, вартість; ін’єкцій-ність більшості препаратів

Порівняння відображає класові тенденції; конкретний клінічний ефект залежить від препарату, популяції, вихідного HbA1c, функції нирок і супутніх захворювань.

Інгібітори ДПП-4 реалізують глюкозознижувальну дію шляхом збереження біологічно активних форм ендогенних ГПП-1 і ГІП. Такий механізм принципово відрізняється як від прямої стимуляції секреції інсуліну, так і від фармакологічної агоністичної активації інкретинових рецепторів. Глюкозозалежне посилення β-клітинної відповіді та метаболічно залежна модифікація секреції глюкагону визначають характерний для класу баланс між помірною глікемічною ефективністю і низьким власним ризиком гіпоглікемії. Водночас залежність від ендогенної секреції інкретинових гормонів обмежує інтенсивність фармакологічної відповіді порівняно з прямою ГПП-1 агоністичною терапією.

Спільність фармакодинамічної мішені не означає однорідності окремих представників класу. Відмінності у нирковій та ненирковій елімінації, CYP-залежній біотрансформації, утворенні активних метаболітів і взаємодії з транспортними системами мають безпосереднє значення для дозування, оцінки лікарських взаємодій і вибору препарату при ХХН та поліфармації. Ці фармакокінетичні особливості визначають, насамперед, зручність і безпечність застосування, але не формують переконливої ієрархії гліптинів за глюкозознижувальною ефективністю.

Клінічну ефективність інгібіторів ДПП-1 доцільно оцінювати як помірну. Вони забезпечують зниження HbA1c та можуть використовуватися в комбінованій терапії, однак за необхідності значного або максимально стійкого зниження глікемії поступаються більш потужним сучасним стратегіям. Результати дослідження GRADE особливо чітко продемонстрували цю межу для ситагліптину як додаткової терапії до метформіну. Водночас відносно невисока глікемічна потужність не тотожна низькій клінічній цінності: для певних пацієнтів більш важливими можуть бути низький ризик гіпоглікемії, вагонейтральність, пероральний шлях введення та простота режиму лікування.

Профіль безпеки класу загалом сприятливий, однак не є повністю однорідним і не позбавлений специфічних ризиків. Гострий панкреатит залишається регуляторно значущим сигналом із неоднорідною доказовою базою; бульозний пемфігоїд, тяжка артралгія та серйозні реакції гіперчутливості є рідкісними, але клінічно значущими небажаними реакціями. Окремі препарати мають додаткові особливості безпеки, насамперед, сигнал щодо госпіталізації з приводу серцевої недостатності для саксагліптину та необхідність формалізованого контролю функції печінки при застосуванні вілдагліптину. Тому безпечність терапії визначається не лише властивостями класу, а й правильним вибором конкретного препарату та врахуванням коморбідності, функції нирок і печінки та супутньої фармакотерапії.

Великі дослідження серцево-судинних наслідків підтвердили переважно серцево-судинну нейтральність, але не довели класової кардіо- або нефропротекторної дії інгібіторів ДПП-4. Це розмежування має принципове значення для сучасного позиціонування класу. Можливість застосування при ХХН не є нефропротекцією, а доведення не меншої ефективності щодо МАСЕ не є кардіопротекцією. Тому за наявності серцевої недостатності, ХХН, атеросклеротичного серцево-судинного захворювання або вираженої потреби у зменшенні маси тіла терапевтичні пріоритети можуть зміщуватися на користь класів із доведеними органопротекторними або вагознижувальними ефектами.

В сучасній фармакотерапії ЦД2 інгібітори ДПП-4 займають селективну терапевтичну нішу. Їх доцільність найбільша для пацієнтів із помірною потребою в додатковому глікемічному контролі, коли пріоритетними є мінімізація гіпоглікемії, відсутність небажаного збільшення маси тіла, пероральний шлях введення, добра переносимість та простота лікувального режиму. Вибір конкретного гліптину в таких ситуаціях має визначатися не припущенням про суттєву різницю їх глікемічної потужності, а фармакокінетичними особливостями, потенційними взаємодіями та індивідуальними ризиками пацієнта.

РОЗДІЛ 9. ІНГІБІТОРИ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2-ГО ТИПУ

Кравчун П. П., Дунаєва І. П.

Загальновідомо, що при ЦД2 вищий рівень гіперглікемії корелює зі збільшенням ризику судинних подій. Кожне підвищення показників HbA1c на 1% пов'язане зі збільшенням ризику смертності більше ніж на 38%. Тому не викликає сумнівів, що достатній контроль рівня глюкози в крові на ранній стадії ЦД2 може зменшити ризик мікро- та макросудинних ускладнень, включаючи ССЗ, ХХН та загальну смертність. Однак для багатьох сучасних пероральних препаратів (наразі клініцистам доступно для призначення в залежності від показань понад 9 класів) для зниження рівня глюкози в крові, а також для інсулінових і неінсулінових ін'єкційних лікарських засобів може бути складно встановити адекватний контроль глікемії без клінічно значущих небажаних побічних ефектів, таких як збільшення ваги та гіпоглікемія; окрім того, ці терапевтичні стратегії не завжди зменшують ризик ССЗ. Водночас, понад 50% пацієнтів все ще не досягають рекомендованих цілей лікування ЦД, адже підтримка нормального гомеостазу глюкози вимагає складної, високоінтегрованої взаємодії між печінкою, м'язами, адипоцитами, підшлунковою залозою та нейроендокринною системою. Доведено, що нирки також відіграють центральну роль у гомеостазі глюкози, реабсорбуючи всю фільтровану глюкозу, що є адаптивним механізмом, який забезпечує достатню кількість енергії під час періодів голодування. На жаль, цей механізм стає дезадаптивним при ЦД.

Останні клінічні дослідження щодо пацієнтів з ЦД2 і ССЗ демонструють зв'язок між зниженням рівня HbA1c і покращенням функції серцево-судинної (СС) системи на фоні прийому препаратів іНЗКТГ-2. Цей зв'язок пояснює, що СС ефекти препаратів цього класу можуть не залежати від їх цукрознижувальної дії. Дійсно, іНЗКТГ-2 були спочатку розроблені як протидіабетичні засоби,

згодом вони швидко стали важливим класом препаратів для лікування серцевої недостатності (СН) та нефропротекції, а також у якості ефективного засобу для профілактики ССЗ.

9.1. Історична довідка

Першим відкритим іНЗКТГ був флоризин - глюкозид, знайдений у кореневій корі яблуні і виділений де Конінком у 1836 році. У 1885 році фон Мерінг зазначив, що внутрішньовенне введення флоризину спричиняло глюкозурію та як наслідок мало діуретичний ефект, що спонукало до клінічних досліджень різних нозологій, включаючи функцію нирок, метаболізм, саркому, нефрит та інші. Інгібуюча дія флоризину на транспортер, спричиняючи реабсорбцію глюкози в проксимальному нирковому канальці та в кишківнику, спостерігалася in vitro в другій половині XX ст., потім були ідентифіковані дві основні ізоформи, «кишкову» НЗКТГ-1 та «ниркову» НЗКТГ-2. На тлі спостереження, що флоризин нормалізує рівень глюкози та знижує резистентність до інсуліну в щурів з ЦД, група дослідників з Японії синтезувала першу оральну флоризин-подібну сполуку. За останні 20 років фармацевтична промисловість комерціалізувала кілька продуктів, більшість з яких має селективність щодо НЗКТГ-2. Наразі іНЗКТГ-2 - це новітній сучасний клас цукрознижувальних препаратів, відносно нещодавно схвалений для лікування, в тому числі ЦД 2. Препарати цієї групи пригнічують ниркову реабсорбцію глюкози в проксимальних канальцях, тим самим посилюючи екскрецію глюкози із сечею та знижуючи навантаження глюкози на організм. З 2008 року Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) вимагало доказів СС безпеки для нової цукрознижувальної терапії. На щастя, іНЗКТГ-2 були в розробці, коли це керівництво набуло чинності. Таким чином, є дані масштабних клінічних випробувань, спрямованих на підтвердження СС

безпеки, а також щодо мікросудинних ускладнень, включаючи ДХН, про які повідомлялося як про вторинні наслідки.

9.2. Фізіологія ниркової реабсорбції глюкози. Механізм дії іНЗКТГ-2

Нирки відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу глюкози, забезпечуючи її фільтрацію та практично повну реабсорбцію з первинної сечі. За фізіологічних умов глюкоза вільно фільтрується в клубочках, після чого основна її частина повертається до системного кровотоку в проксимальних канальцях нефрона. Цей процес здійснюється за участю натрійзалежних котранспортерів глюкози НЗКТГ-2 та НЗКТГ-1, а також транспортерів глюкози родини GLUT.

Провідне значення в нирковій реабсорбції глюкози має НЗКТГ-2, локалізований переважно в початкових сегментах проксимального канальця та відповідальний за реабсорбцію близько 90 % профільтрованої глюкози. Решта глюкози реабсорбується переважно за участю НЗКТГ-1 у більш дистальних відділах проксимального канальця. Завдяки послідовній роботі цих транспортних систем за нормальних умов втрати глюкози із сечею є мінімальними.

Саме вплив на цей фізіологічний механізм перебуває в основі фармакологічної дії іНЗКТГ-2. Блокування НЗКТГ-2 зменшує реабсорбцію профільтрованої глюкози в проксимальних канальцях, збільшує її екскрецію із сечею та сприяє зниженню концентрації глюкози в крові. Особливістю цього механізму є його відносна незалежність від секреції та дії інсуліну.

Основні етапи ниркової реабсорбції глюкози та точку фармакологічного впливу іНЗКТГ-2 представлено на рисунку 9.1.

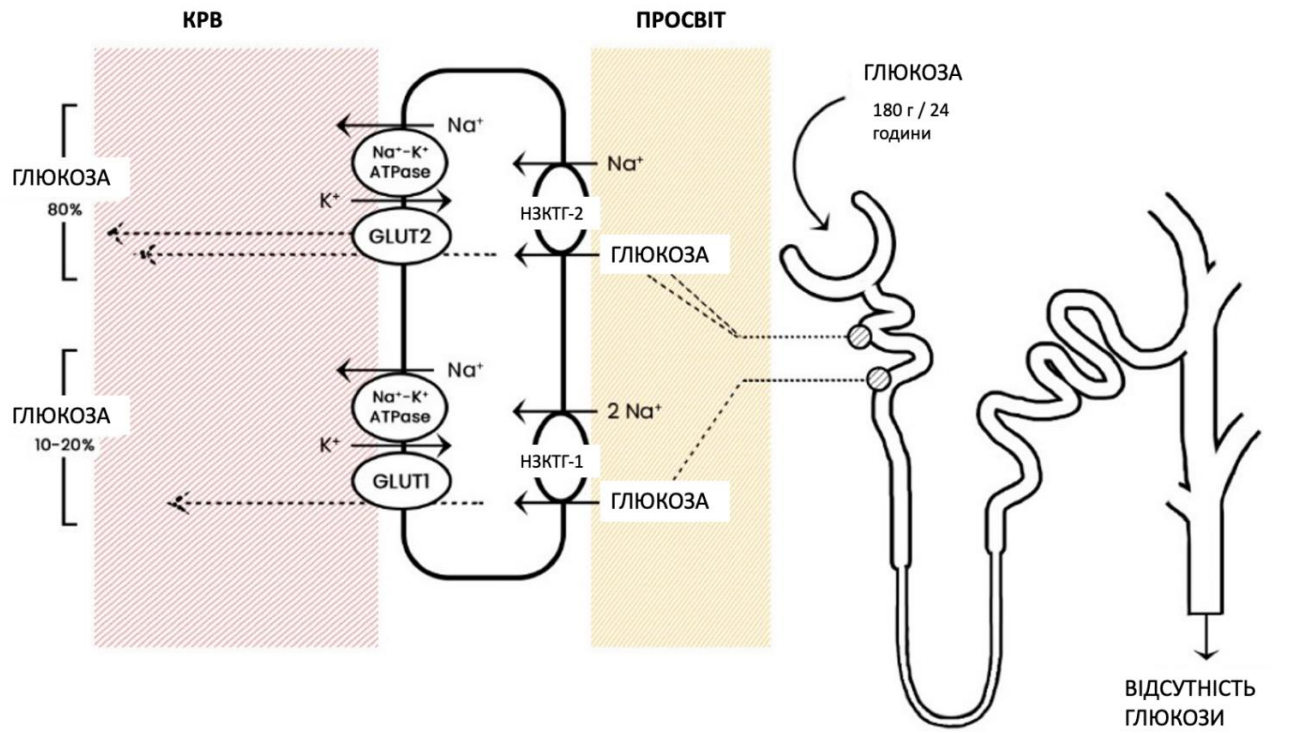


Рисунок 9.1. Етапи ниркової реабсорбції глюкози та механізм дії іНЗКТГ-2

НЗКТГ-2 - це натрійзалежний котранспортер глюкози, розташований у люмінальній (внутрішній) стороні областей S1 і S2 першого сегменту проксимального звивистого канальця. Як вже зазначалося, в організмі людини, клас рецепторів НЗКТГ-2 поділяється на підтипи 1 і 2, причому 1 є найбільш поширеним у просвіті кишківника, тоді як 2 присутній у нефроні. Проте обидва рецептори присутні в кожній ділянці. НЗКТГ-2, зокрема, є основним місцем реабсорбції глюкози в нефроні, де відбувається понад 90% загальної реабсорбції глюкози в сечі, зокрема, приблизно 120-180 г глюкози кожні 24 години через з'єднання Na+ з глюкозою для забезпечення іонної нейтральності для транспортування через трубчасту мембрану у співвідношенні 1:1. Решта 10% відфільтрованого навантаження глюкози контролюється рецепторами НЗКТГ-1, які функціонують у співвідношенні 2:1 між Na+ і глюкозою для поглинання в ділянці S3 проксимального канальця. Зокрема, в будь-якому рецепторі обидва комплекси переміщують градієнт натрію всередину в канальцеві клітини шляхом екстравазації Na+ за допомогою Na+/K+ насосів, які працюють для видалення Na+ з кожної клітини. Інгібування рецептора НЗКТГ-2 у нирках специфічно

збільшує обмежену реабсорбцію глюкози. Це сприяє створенню глікозуричного середовища у просвіті нефрону, при цьому встановлюється зворотно пропорційна залежність між рівнями глюкози в сечі та рівнями глюкози в сироватці. Як зазначалося вище, інгібітори поточного покоління є похідними флоризину, глюкозиду, що в природі функціонує як неселективний конкурентний інгібітор обох класів рецепторів НЗКТГ. Спеціально були отримані іНЗКТГ-2, які мають у 1000 разів більшу афінність як конкурентний інгібітор рецептора для НЗКТГ-2 у порівнянні з 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 окреслені, але згідно з дослідженнями щодо визначення задіяних сигнальних шляхів каскадні відносини як висхідні, так і низхідні охарактеризовані за інгібуванням рецептора НЗКТГ-2.

Користь, довгострокова ефективність та безпека цього класу препаратів продовжують досліджувати та об’єднують різні потенційні механізми, включаючи зниження внутрішньоклубочкового тиску завдяки їх діуретичному та натрійуретичному ефектам, зниженню артеріального тиску та опосередковано покращенню ендотеліальної дисфункції. Таким чином, цей клас являє собою новий терапевтичний підхід з потенціалом для лікування ЦД як 2, так і 1 типу.

9.3. Основні представники іНЗКТГ-2 та їх клініко-фармакологічна характеристика

ІНЗКТГ-2 становлять фармакологічно неоднорідну групу лікарських засобів, представники якої відрізняються селективністю до транспортерів НЗКТГ-2, особливостями фармакокінетики, доказовою базою та спектром клінічних ефектів. Розвиток цього класу препаратів значно розширив межі їх застосування: від початкового використання виключно як цукрознижувальних засобів до важливого компонента кардіоренометаболічної терапії. Накопичені

результати грунтовних рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували, що ефекти окремих представників іНЗКТГ-2 виходять за межі контролю глікемії та включають кардіоваскулярні й нефропротекторні переваги. У зв'язку з цим доцільно окремо розглянути основних представників класу та особливості їх клініко-фармакологічного профілю.

Емпагліфлозин. Цікавим є факт, що початкові масштабні клінічні випробування іНЗКТГ-2 були зосереджені лише на пацієнтах з ЦД 2, адже наявність цього захворювання була основним критерієм включення. Дослідження EMPA-REG OUTCOME є першим дослідженням СС результатів на фоні терапії іНЗКТГ-2; воно продемонструвало значні переваги для СС системи. У дослідженні взяли участь 7020 пацієнтів з ЦД2, які отримували емпагліфлозин або плацебо. У групі емпагліфлозину спостерігалося зменшення серйозних побічних СС подій (MACE) (інфаркт міокарду, інсульт, СС смерть) (HR 0,86; 95% ДІ, 0,74–0,99; p = 0,04 для переваги). Крім того, в пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, спостерігалося зниження госпіталізації через серцеву недостатність (СН) (HR 0,65; 95% ДІ, 0,50–0,85; p = 0,002). Це випробування було першим позитивним СС результатом у хворих на ЦД2.

Емпагліфлозин – це протидіабетичний засіб, який використовується для дорослих пацієнтів з ЦД2, схвалений FDA у 2014 році. Емпагліфлозин можна використовувати як монотерапію або як комбінований засіб з іншими протидіабетичними препаратами. Емпагліфлозин є селективним іНЗКТГ-2, що призводить до дозозалежного збільшення екскреції глюкози з сечею у здорових добровольців, при цьому в день виводиться до 90 г глюкози. Його можна приймати перорально, а дослідження осіб з нирковою або печінковою недостатністю показали, що емпагліфлозин не потребує корекції дози на основі фармакокінетики. В дослідженнях фази II для пацієнтів з ЦД2 емпагліфлозин забезпечив покращення рівня HbA1c та інших показників глікемічного контролю при застосуванні у вигляді монотерапії або як доповнення до метформіну. Він також спричиняє зниження ваги та систолічного АТ. Як доповнення до

базального інсуліну емпагліфлозин не тільки покращує рівень HbA1c, але й знижує дози інсуліну. Дослідження фази III також повідомили про хороший профіль безпеки разом зі значним покращенням HbA1c, ваги та АТ без підвищеного ризику гіпоглікемії порівняно з плацебо. Таким чином, емпагліфлозин продемонстрував хороший профіль ефективності та безпеки в клінічних дослідженнях при застосуванні у вигляді монотерапії та як доповнення до інших цукрознижувальних засобів.

Дослідження EMPULSE включало 530 госпіталізованих пацієнтів з діагнозом гостра вперше діагностована, або декомпенсована хронічна СН незалежно від фракції викиду лівого шлуночку. Пацієнти були рандомізовані для отримання емпагліфлозину або плацебо. Первинним результатом була сукупність випадків смерті, кількості випадків СН, часу до першої події СН або зміни на 5, або більше балів у загальному числі балів - симптомів опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті. Пацієнти, які отримували емпагліфлозин, мали більший ефект порівняно з групою плацебо (HR 1,36; 95% ДІ, 1,09–1,68; p = 0,0054). Ефективність емпагліфлозину спостерігалася як при гострій новій, так і при декомпенсованій хронічній СН, незалежно від фракції викиду або діабетичного статусу. Ці клінічні переваги можна було спостерігати протягом 90 днів після початку лікування. Дослідження EMPULSE продемонструвало, що емпагліфлозин можна безпечно приймати госпіталізованим пацієнтам з приводу гострої СН.

У дослідженні EMPEROR-Reduced порівнювали емпагліфлозин з плацебо в 3730 пацієнтів із СНзбФВ. Первинний сукупний результат госпіталізації з приводу СН або СС смерті був знижений завдяки емпагліфлозину (HR, 0,75; 95% ДІ, 0,65–0,86; p <0,001). Емпагліфлозин зменшив кількість госпіталізацій через СН (HR, 0,70; 95% ДІ, 0,58–0,85; p <0,001). Переваги емпагліфлозину щодо зниження СС смертності та погіршення перебігу СН спостерігалися незалежно від діабетичного статусу. У дослідженні EMPEROR-Preserved порівнювали емпагліфлозин з плацебо у 5988 пацієнтів із СНзбФВ (фракція викиду вище

40%). Первинний результат госпіталізації через СН або СС смерть був знижений у разі терапії емпагліфлозином (HR 0,79; 95% ДІ 0,69–0,90; p <0,001) в обох групах пацієнтів з ЦД або без нього. Цей результат головним чином був зумовлений зниженим ризиком госпіталізації через СН у тих, хто отримував емпагліфлозин.

За хімічною структурою емпагліфлозин - це С-глікозильна сполука, що складається з бета-глюкозильного залишку з (4-хлор-3-{4-[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілокси] бензил} фенільною групою в аномерному центрі (рис. 9.2).

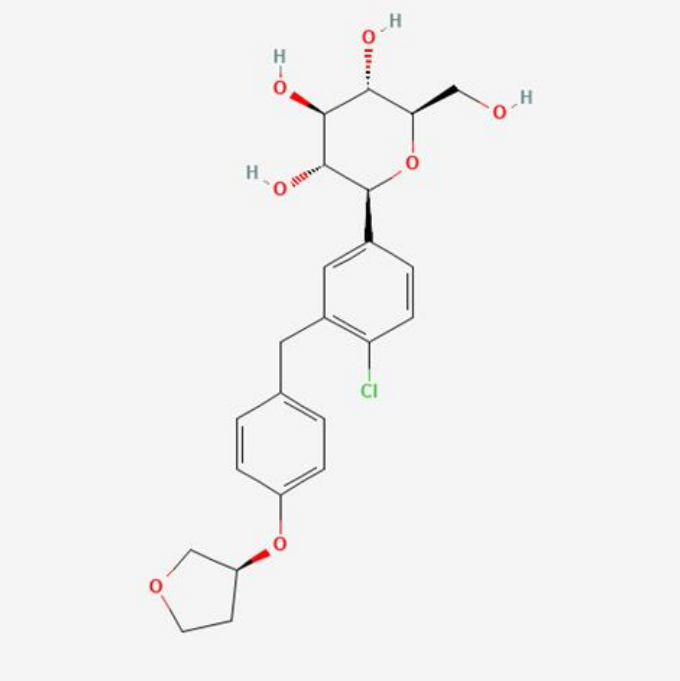


Рисунок 9.2. Хімічна структура емпагліфлозину

Станом на 2026 рік емпагліфлозин в Україні представлений як у вигляді монопрепарату, так і як фіксована комбінація з метформіном. Комбінації з іншими антидіабетичними засобами в Україні наразі не зареєстровані. Емпагліфлозин в якості монопрепарату входить до лікарського засобу Джардінс у дозуванні 10 мг, або 25 мг. Комбінований лікарський засіб Сінджарді містить 5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду або 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду.

Препарат Джардінс показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо контрольованого ЦД2 як доповнення до дієти та фізичних навантажень: в якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу та на додаток до інших лікарських засобів для лікування діабету. Джардінс також показаний дорослим для лікування симптоматичної ХСН та ХХН. До зареєстрованих протипоказань щодо призначення Джардінс належить підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Зареєстрованими показаннями до призначення Сінджарді є лікування ЦД2 для дорослих та дітей старше 10 років як доповнення до дієти та фізичних навантажень у разі, якщо застосування максимальної переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; та коли пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Протипоказання до лікарського засобу Сінджарді включають в себе такі клінічні стани, як гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (зокрема лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетичну прекому, тяжку ниркову недостатність (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію (зневоднення, тяжка інфекція, шок); гострі захворювання або загострення хронічних захворювань, що можуть спричиняти тканинну гіпоксію, такі як декомпенсована СН або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкову недостатність, гостру алкогольну інтоксикацію та алкоголізм.

Канагліфлозин. Наступний представник класу іНЗКТГ-2 – канагліфлозин взяв участь у дослідженні CANVAS, яке порівнювало канагліфлозин з плацебо у 10 142 пацієнтів із ЦД2. Зменшення серйозних СС подій спостерігалося в групі канагліфлозину (HR 0,86; 95% ДІ, 0,75–0,97; p = 0,02 для переваги). Крім того,

кількість госпіталізацій у зв'язку з СН та СС смертю зменшилася в групі канагліфлозину (HR 0,78; 95% ДІ 0,67–0,91). Водночас слід зазначити, що в тих, хто отримував канагліфлозин, існував підвищений ризик ампутації, зокрема пальця стопи або плеснової кістки. Дослідження CREDENCE вивчало використання канагліфлозину та плацебо у 4401 пацієнта з ЦД 2 типу та ХХН. Основні результати у вигляді термінальної стадії захворювання нирок, подвоєння початкового рівня креатиніну сироватки, ниркова смертність або загальна смертність були знижені у пацієнтів, які отримували канагліфлозин (HR, 0,70; 95% ДІ, 0,59 0,82; p = 0,00001). Вторинні наслідки СС смерті або госпіталізації з приводу СН також були знижені за допомогою канагліфлозину (HR 0,69; 95% ДІ 0,57–0,83; p <0,001). Дослідження CREDENCE показало, що канагліфлозин забезпечує захист як СС системи, так і нирок щодо пацієнтів з ЦД 2 та пацієнтів із ХХН. Рівень побічних ефектів був порівнянним у групах канагліфлозину та плацебо. На сьогодні в Україні немає активних реєстрацій лікарських засобів, що містять у своєму складі канагліфлозин.

Дапагліфлозин. У дослідженні DECLARE-TIMI 58 оцінювали іншого представника іНЗКТГ-2 - дапагліфлозин порівняно з плацебо у 17 160 пацієнтів із ЦД2. Спостерігалося зниження смертності та госпіталізацій, пов'язаних із СН (HR 0,83; 95% ДІ, 0,73–0,95; p = 0,005). Слід зазначити, що дапагліфлозин не знижував частоту основних несприятливих СС подій (HR, 0,93; 95% ДІ, 0,84–1,03; p = 0,17). Порушення з боку нирок виникали рідше в групі дапагліфлозину (HR, 0,76; 95% ДІ, 0,67-0,87).

Дослідження DAPA-HF включало 4744 пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ), які отримували дапагліфлозин, порівняно з плацебо. Дапагліфлозин 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 дапагліфлозину незалежно від діабетичного статусу.

Дослідження DELIVER вивчало роль дапагліфлозину порівняно з плацебо у 6263 пацієнтів із СН. Це дослідження є найбільш інклюзивним дослідженням СН. Зокрема, воно включало як госпіталізованих пацієнтів, так і амбулаторних пацієнтів з ФВ 40% або більше, або з покращеною ФВ (раніше ФВ <40%). Показано, що дапагліфлозин знижує первинну комбіновану кінцеву точку СС смерті або погіршення СН (HR 0,82; 95% ДІ 0,73–0,92; p <0,001). Ті, хто отримував дапагліфлозин, мали меншу загальну кількість подій і симптомів порівняно з групою плацебо. Об'єднаний мета-аналіз досліджень DAPA-HF і DELIVER продемонстрував, що дапагліфлозин знижує ризик СС смерті (HR 0,86; 95% ДІ 0,76–0,97; p = 0,01), госпіталізації з приводу СН (HR 0,71; 95% ДІ 0,65–0,78; p <0,001) і серйозних несприятливих СС подій (HR 0,90; 95% ДІ 0,81–1,00; p = 0,045) у всьому спектрі ФВ лівого шлуночка від 25% до 65%. Це розширило показання до іНЗКТГ-2.

Мета-аналіз клінічних досліджень демонструє, що інгібування НЗКТГ-2 викликає незначне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, але знижує частоту гострого ураження нирок. Лікування дапагліфлозином знижувало рівень маркерів пошкодження клубочків і канальців у сечі у пацієнтів із ЦД2. В дослідженні DAPA-CKD вивчено 4304 пацієнтів із ХХН незалежно від діабетичного статусу, які отримували дапагліфлозин. Первинний результат (зниження рШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності, ниркова смертність або серцево-судинна смертність) був знижений у тих, хто отримував дапагліфлозин (HR 0,61; 95% ДІ 0,51–0,72; p <0,001). Крім того, дапагліфлозин зменшив госпіталізацію з приводу СН та СС смертності (HR 0,71; 95% ДІ 0,55–0,92; p = 0,009). Важливо, що переваги дапагліфлозину поширюються на пацієнтів як з ЦД, так і без нього. Обидві групи, які приймали дапагліфлозин, і група плацебо мали однакову частоту побічних ефектів.

За хімічною структурою дапагліфлозин - це С-глікозил, що містить бета-D-глюкозу, в якій аномерна гідроксильна група заміщена 4-хлор-3-(4-

етоксибензил) фенільною групою. Використовується у формі пропандіолу моногідрату (рис. 9.3).

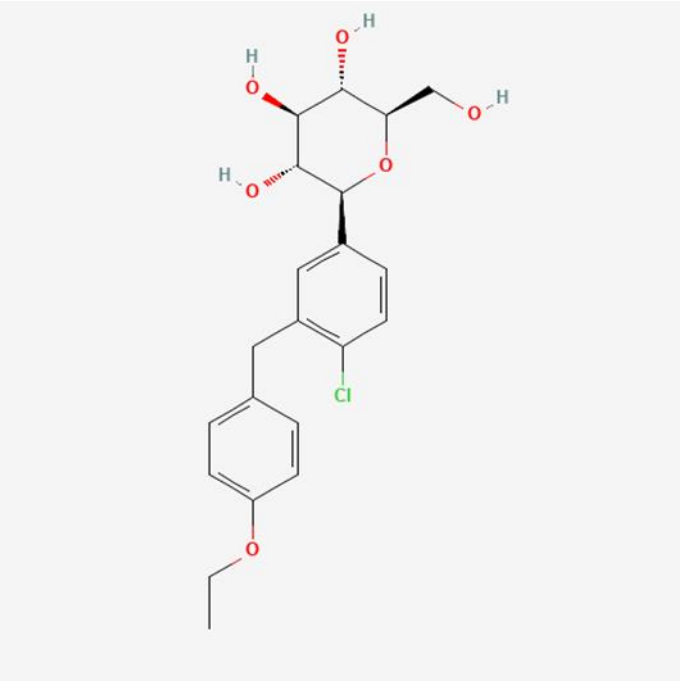


Рисунок 9.3. Хімічна структура дапагліфлозину

9.4. Місце іНЗКТГ-2 у сучасній клінічній практиці України

В Україні група іНЗКТГ-2 представлена низкою лікарських засобів, які застосовуються в клінічній практиці як у монотерапії, так і в складі комбінованої фармакотерапії. Зареєстровані препарати відрізняються за діючою речовиною, дозуванням, лікарською формою та спектром затверджених показань до застосування. Водночас сучасне клінічне значення іНЗКТГ-2 виходить за межі глікемічного контролю та охоплює кардіо- і нефропротекторні напрями терапії. Нижче наведена характеристика основних представників іНЗКТГ-2, зареєстрованих в Україні.

Дапагліфлозин в Україні представлений лікарським препаратом Форксіга (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 мг або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату в перерахунку на дапагліфлозин 5 мг або 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) виробництва компанії

«АстраЗенека», що являє собою селективний іНЗКТГ-2 і використовується за такими показаннями.

1. Лікування недостатньо контрольованого ЦД2 як доповнення до дієти та фізичних навантажень:
   - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату;
   - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для терапії ЦД 2.
2. Лікування симптоматичної ХСН зі зниженою ФВ в дорослих.
3. Лікування ХХН у дорослих.

Зареєстрованими протипоказаннями до призначення Форксіга є підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин.

Також в Україні доступна комбінація дапагліфлозину з метформіном у вигляді лікарського засобу Ксігдуо Пролонг в дозуваннях 5 мг або 10 мг дапагліфлозину в поєднанні з 500 мг або 1000 мг метформіну гідрохлориду. Цей лікарський засіб показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю в дорослих з ЦД 2, для зниження ризику госпіталізації через СН у дорослих з ЦД 2 та встановленими ССЗ або множинними СС факторами ризику. Водночас слід мати на увазі, що застосування лікарського засобу Ксігдуо Пролонг не рекомендується пацієнтам з ЦД 1-го типу або з діабетичним кетоацидозом. Ксігдуо Пролонг протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-яким видом гострого метаболічного ацидозу (таким як молочнокислий ацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетичною прекомою; тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 $м^2$); термінальною стадією хвороби нирок або лікуванням пацієнтів на діалізі; гострими станами, які можуть впливати на функцію нирок, такими як дегідратація, тяжка інфекція, шок; гострим або хронічним захворюванням, яке може спричинити гіпоксію тканин, (серцева або дихальна недостатність, недавно

перенесений інфаркт міокарда, шок); порушенням функції печінки; гострою алкогольною інтоксикацією, алкоголізмом.

Сотагліфлозин. У дослідженні SOLOIST-WHF оцінювали ще один іНЗКТГ-2 - сотагліфлозин і плацебо у 1222 пацієнтів, госпіталізованих із загостренням СН, серед яких були пацієнти як зі зниженою ФВ, так і зі збереженою ФВ.

Цікаво, що сотагліфлозин одночасно є іНЗКТГ-2 та іНЗКТГ-1. Сотагліфлозин 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 починати безпечно та ефективно в пацієнтів навіть після епізоду декомпенсації. Початок прийому сотагліфлозину до або після виписки значно знизив СС смертність і невідкладні візити з приводу СН. Нині сотагліфлозин ще не представлений в Україні.

Лузеогліфлозин. В нещодавно опублікованому дослідженні показано, що іНЗКТГ-2 лузеогліфлозин суттєво зменшив розрахунковий об'єм плазми у пацієнтів із ЦД 2 типу та збереженою фракцію викиду (СНзбФВ) порівняно з воглібозою. Зменшення внутрішньосудинного об'єму на фоні прийому лузеогліфлозину (2,5 мг один раз на добу протягом 12 тижнів) може забезпечити клінічні переваги для пацієнтів із ЦД 2 типу та СНзбФВ. Показано також, що лузеогліфлозин зменшував гіпоксію та фіброз і запобігав розрідженню ниркових капілярів у мишачій моделі ішемії-реперфузії нирок (РН). Несподіваний нокаут гену НЗКТГ-2 у мишей не вплинув на початкове пошкодження (РН), або подальше відновлення нирки в моделі двостороннього затискання ниркової артерії при пошкодженні РН, тоді як нокаут гену НЗКТГ-1 покращив відновлення. Лікарські засоби, що містять у складі діючу речовину лузеогліфлозин на даний час в Україні не зареєстровані.

Кілька років тому дослідницька група TIMI провела мета-аналіз, який включав дослідження EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program і DECLARE-TIMI 58 із загалом 34 322 пацієнтами. іНЗКТГ-2 зменшував госпіталізацію з

приводу 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 із або без СС захворювань чи СН в анамнезі. Ці дослідження продемонстрували значні переваги іНЗКТГ-2 у зниженні СС подій у пацієнтів з ЦД 2. Отже, отримані позитивні дані щодо зменшення СС ускладнень, призвели до випробувань, зосереджених на першочерговому вивченні переваг для СС системи. Наприклад, дослідження, що перевіряють ефективність іНЗКТГ-2 на когортах людей та експериментальних моделях атеросклеротичного ССЗ, повідомляють про значні відмінності в рівнях циркуляції та складі класів ліпопротеїнів. У рандомізованих клінічних дослідженнях спостерігалося невелике, але значуще підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) із ще невизначеним клінічним значенням; з іншого боку, повідомлялося про сприятливий (хоча і помірний) вплив на рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). На молекулярному рівні глюкозурія може сприяти стану, подібному до голодування, що зрештою призводить до покращення метаболізму через мобілізацію жирних кислот із жирової тканини та їх окислення для виробництва кетонових тіл. Водночас це також може сприяти синтезу ХС в печінці, в такий спосіб пригнічуючи захоплення атерогенних ліпопротеїнів печінкою. Отже, щоб розкрити потенційні клінічні ефекти іНЗКТГ-2 в модулюванні опосередкованого ліпопротеїнами атеросклеротичного СС ризику потрібні довгострокові дослідження зі збором детальної інформації про ліпідознижувальну терапію на початковому рівні та під час випробувань іНЗКТГ-2, а також регулярний моніторинг ліпідних профілів.

Позитивні результати досліджень CREDENCE і DAPA-CKD були своєчасними, оскільки дослідження RENAAL два десятиліття тому було останнім позитивним дослідженням за участю пацієнтів із ХХН. В дослідженні EMPA-KIDNEY вивчалося 6609 пацієнтів із ХХН із приблизною ШКФ від 20 до 45 мл/хв на 1,73 м2, які отримували емпагліфлозин або плацебо. Первинний результат прогресування захворювання нирок (термінальна стадія ниркової

недостатності, зниження рШКФ чи смерть від ниркових причин) або СС смерті було знижене в групі емпагліфлозину (HR 0,72; 95% ДІ 0,64–0,82; p <0,001). Важливо, що ці результати були незмінними незалежно від діабетичного статусу. Окрім переваг для нирок, пацієнти, які отримували емпагліфлозин, 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 відкладає потребу в замісній нирковій терапії та знижує смертність від ниркових захворювань.

Також є місце для іНЗКТГ-2 в лікуванні розладів центральної нервової системи, оскільки, виходячи з результатів, нещодавніх експериментальних досліджень, дапагліфлозин значно знижує судомну активність, як на електрофізіологічному, так і на клінічному рівні, в моделі епілепсії у щурів. Це може бути пов’язане з подібним ефектом метаболічного перемикання глюкози натщесерце, який спостерігався при кетогенних дієтах, які за деяких обставин також покращують мозкову судомну активність. Хоча немає клінічних даних про порівняння ефективності кетогенних дієт і терапії дапагліфлозином на мозкову епілептичну активність; однак дотримуватися кетогенної дієти складно, і її потрібно ретельно контролювати. Навпаки, дапагліфлозин є безпечним препаратом, який широко використовується у клінічній практиці. Цікаво, що когнітивні порушення мають ті самі фактори ризику, що й епілепсія та атеросклероз, і широко використовувані протиепілептичні препарати, такі як фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, пов’язані з підвищеним СС ризиком. Дапагліфлозин може бути кращим флозином для хворих на ЦД і епілепсію, оскільки він має протиепілептичний потенціал. Крім того, це значно знижує ризик ССЗ і, таким чином, може запобігти погіршенню когнітивних функцій. Існують докази in vivo експресії білка НЗКТГ-2 в епітеліальних клітинах судинного сплетення та епендимальних клітинах головного мозку людини. Це важлива інформація, яка вказує на те, що НЗКТГ-2 може впливати на склад спинномозкової рідини, роль якої в патології нейродегенеративних розладів

відкриває новий напрям для наукових пошуків і потребує подальших досліджень. З'являється все більше доказів того, що окрім прямих механізмів дії іНЗКТГ-2 у центральній нервовій системі, вони також виявляють сприятливий плейотропний ефект.

Пацієнти з хворобою Альцгеймера мають знижену кількість нейромедіаторів ацетилхоліну в мозку, і інгібітори ацетилхолінестерази, включаючи донепезил, ривастигмін, галантамін, зазвичай використовуються для підвищення рівня ацетилхоліну та покращення когнітивних функцій. На експериментальній моделі когнітивних порушень у щурів, спричинених скополаміном, канагліфлозин, подібно до галантаміну, знижував активність AChE, підвищував рівень рецептора ацетилхоліну M1 (M1 mAChR) і моноамінів. Це також частково покращило когнітивні функції.

Різноманітність представників класу відображає еволюцію іНЗКТГ-2 від цукрознижувальних препаратів до лікарських засобів із комплексними кардіоренометаболічними ефектами. Водночас окремі препарати мають певні фармакодинамічні та фармакокінетичні відмінності, що необхідно враховувати при виборі терапії. Основні представники класу іНЗКТГ-2 наведено в таблиці 9.1.

Таблиця 9.1.

Фармакологічні характеристики та патентний захист на території України деяких іНЗКТГ-2 станом на серпень 2026 р.

Діюча речовина	**Зареєстровані показання**	**Стандартне дозування**	**Патентний захист в Україні (скорочено)**	**Наявна реєстрація в Україні**
Канагліфлозин	ЦД2	100 мг 1 раз/добу	UA83243 – сполука (до 2024); UA93135 – кристалічна форма; подальші патенти: спосіб одержання, композиції, комбінації, медичне застосування; найпізніший – UA122974 (до 2036)	Ні
Дапагліфлозин	ЦД2, СН, ХХН	10 мг 1 раз/добу	UA77306 – сполука (до 2028); UA96765 – кристалічна форма (до 2032); заявки щодо лікування СН, ХХН та фармацевтичних композицій	Так

Емпагліфлозин	ЦД2, СН	10 мг 1 раз/добу	UA89040 – сполука (до 2030); UA91546 – кристалічна форма; патенти на комбінації, лікарські форми та способи застосування	Так
Ертугліфлозин	ЦД2	5–10 мг 1 раз/добу	UA103626 – сполука; UA103416 – комбінації з іншими протидіабетичними засобами	Ні
Сотагліфлозин	ЦД1	200–400 мг 1 раз/добу	UA98123 – сполука; UA106048 – кристалічна форма; UA107175 – спосіб одержання; заявки щодо кристалічної форми II	Ні
Бексагліфлозин	ЦД2	20 мг 1 раз/добу	UA99924 – сполука; UA108887 – кристалічна форма; UA103050 – спосіб одержання	Ні
Іпрагліфлозин	ЦД2	50 мг 1 раз/добу	Патентного захисту в Україні немає; міжнародна заявка WO2004080990 не продовжувалася в Україні	Ні
Лузеогліфлозин	ЦД2	2,5 мг 1 раз/добу	UA91531 – патент на діючу речовину (сполуку), діяв до 10.01.2026 з можливістю продовження ще на 5 років	Ні
Тогогліфлозин	ЦД2	20 мг 1 раз/добу	UA90290 – діяв до 27.01.2026; клопотання про продовження не подано	Ні
Ремогліфлозин	ЦД2	100 мг 2 рази/добу	UA71994 припинив дію у 2020 році; ремогліфлозин етабонат патентного захисту в Україні не має	Ні

Загально відомо, що пацієнти з хронічною патологією, в тому числі хворі на ЦД2, у середньому використовують 6,7 ± 2,5 лікарських засоби на добу, кількість лікарських засобів збільшується також при наявності ускладнень, наприклад, з 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 та через це не встигають вчасно приймати ліки, так і літніх людей, які інколи забувають про необхідність прийому. З цього приводу іНЗКТГ-2 також звертають на себе увагу, адже більшість із них приймають лише 1 раз на добу, що є досить зручним.

Таким чином, з появою іНЗКТГ-2, у тому числі, завдяки їх універсальності і зручності прийому стався прорив у лікуванні ЦД2, ССЗ та ниркової патології. Позитивні ефекти іНЗКТГ-2 неодноразово доведені у багатьох клінічних дослідженнях, тому цей клас лікарських засобів прийнятий у різноманітних настановах в усьому світі. Тим не менше, деякі з механізмів, згаданих вище, все ще визначені недостатньо. Отже, подальші дослідження на молекулярному рівні, експериментальні і клінічні, повинні бути доповнені новими даними. Багато обіцяючим є те, що поглиблені випробування відкриють більше шляхів і стануть перспективними для ССЗ, включаючи СН, гіпертрофію міокарда та лікування коморбідної патології. Наразі ведуться подальші дослідження ефективності зареєстрованих в Україні лікарських засобів із групи іНЗКТГ-2 за існуючих і нових показань для їх застосування. Також слід очікувати появу нових іНЗКТГ-2 в клінічному арсеналі українських фахівців.

Окремо слід зазначити, що з 4 травня 2026 року набув чинності оновлений перелік лікарських засобів, які можна отримати за державною програмою реімбурсації «Доступні ліки». До програми додали оригінальні інноваційні препарати, зокрема ті, що містять у складі іНЗКТГ-2 емпагліфлозин і дапагліфлозин. Включення таких ліків до програми зменшує фінансове навантаження на пацієнтів, адже за програмою «Доступні ліки» препарати можна отримати безоплатно або з частковою доплатою. Для оригінальних препаратів, які додали до програми, діє новий механізм відшкодування: держава компенсує фіксовану суму за упаковку конкретного лікарського засобу. Тобто, для кожного препарату визначена суму, яку покриває держава. Сума доплати для пацієнта може відрізнятися залежно від ціни препарату в конкретній аптеці. Водночас для кожного з цих препаратів визначено фіксовану суму, яку держава компенсує в межах програми реімбурсації. Решту вартості - залежно від ціни препарату в аптеці - доплачує пацієнт.

Своєю чергою, закінчення дії патентів на ряд іНЗКТГ-2 у найближчі роки однозначно зробить можливим виробництво вищезгаданих лікарських засобів на

виробничих потужностях вітчизняних компаній, що надасть альтернативу лікарям при призначенні того чи іншого препарату, зробить іНЗКТГ-2 більш доступними як для пацієнта, так і для системи охорони здоров'я в цілому.

Наразі клас іНЗКТГ-2 представлений значною кількістю лікарських засобів, які відрізняються за селективністю щодо НЗКТГ-2 і НЗКТГ-1, фармакокінетичними характеристиками, дозуванням, доказовою базою та регуляторним статусом у різних країнах. Поряд із найбільш широко застосовними дапагліфлозином, емпагліфлозином, канагліфлозином та ертугліфлозином до цієї фармакологічної групи належать також іпрагліфлозин, лузеогліфлозин, тофогліфлозин, бексагліфлозин та інші представники. Окреме місце посідає сотагліфлозин, який характеризується подвійним інгібуванням НЗКТГ-1/НЗКТГ-2.

9.5. Результати власних досліджень ефективності іНЗКТГ-2

Для оцінки кардіоренометаболічних ефектів іНЗКТГ-2 нами було проведене власне дослідження із застосуванням дапагліфлозину для пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД2. Метою дослідження було визначення динаміки показників ренальної функції та метаболічного дисбалансу на тлі 12-місячної терапії дапагліфлозином у добовій дозі 10 мг.

У дослідження було включене 77 пацієнтів з АГ та ЦД2, серед яких 36 чоловіків та 41 жінка; середній вік становив 55,26±7,48 року. Усі пацієнти належали до категорії високого або дуже високого серцево-судинного ризику. Пацієнти отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг один раз на добу протягом 12 місяців на тлі комплексної антигіпертензивної та ліпідознижувальної терапії. На початок лікування та через 12 місяців оцінювали показники вуглеводного і ліпідного обміну, ІМТ, функціональний стан нирок, концентрації цистатину С (Cys C), β2-мікроглобуліну (β2-M), ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (NGAL), N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-

proBNP), а також структурно-функціональні параметри серця за даними ехокардіографії.

За результатами 12-місячного спостереження встановлено комплексну позитивну динаміку клінічних, метаболічних та ренальних показників для пацієнтів з АГ та ЦД2, які отримували дапагліфлозин у складі комплексної терапії (табл. 9.2).

Таблиця 9.2.

Динаміка клінічних, біохімічних та гормональних показників у пацієнтів з АГ та ЦД2 (n=77).

Показники	**До лікування**	**Після лікування**	**p**
ЗХ, ммоль/л	5,25±1,33	4,78±1,10	<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,4	1,38±0,32	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,78±0,95	1,42±0,71	<0,05
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83±0,55	0,76±0,49	>0,05
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,3±1,33	2,1±0,65	<0,01
САТ, мм рт. ст.	146,39±13,15	137,42±11,8	<0,01
ДАТ, мм рт. ст.	90,14±7,67	84,75±6,3	<0,01
Інсулін, мМО/мл	25,84±15,71	20,12±12,3	<0,05
HbA1c, %	7,57±1,11	6,89±0,97	<0,01
ІМТ кг/м^2	28,25±1,6	27,3±1,5	<0,01
Креатинін, мкмоль/л	100,02±13,32	98,34±11,4	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м^2	63,87±8,17	69,41±7,5	<0,05
Сечовина, ммоль/л	5,51±1,77	5,03±1,45	<0,05
NT-proBNP, нг/мл	539,47±160,10	391,3±134,8	<0,01
Cys C, нг/мл	137,48±48,6	122,15±42,7	<0,05
NGAL, нг/мл	21,58±40	16,84±33,0	<0,05
β2-М, мг/мл	3,07±0,96	2,46±0,82	<0,01

Зміни охоплювали основні складові кардіоренометаболічного ризику, а саме глікемічний контроль, масу тіла, артеріальний тиск, ліпідний обмін та функціональний стан нирок.

Насамперед, було встановлене покращення вуглеводного обміну, що проявлялося достовірним зниженням рівня HbA1c та концентрації інсуліну

натще. Одночасне зменшення ІМТ доповнювало метаболічний ефект терапії та свідчило про сприятливу модифікацію метаболічного профілю пацієнтів. Така сукупність змін є важливою при поєднанні АГ і ЦД2, оскільки надлишкова маса тіла та гіперінсулінемія підтримують метаболічні й гемодинамічні порушення.

Позитивна динаміка стосувалася й контролю артеріального тиску: після лікування достовірно знизилися як систолічний, так і діастолічний АТ. Таким чином, на тлі проведеної комплексної терапії поряд із покращенням глікемічного контролю спостерігалося зменшення гемодинамічного навантаження, що має особливе значення для пацієнтів із високим та дуже високим серцево-судинним ризиком. Кількісні зміни САТ і ДАТ представлені в таблиці 9.1. Аналіз ліпідного профілю продемонстрував його загальну позитивну динаміку. Відзначалося достовірне зниження загального ЗХ, ТГ та ХС-ЛПНЩ при одночасному підвищенні рівня ХС-ЛПВЩ. Найбільш вираженим було зниження ХС-ЛПНЩ. Водночас при інтерпретації цих результатів необхідно враховувати комплексний характер лікування, зокрема застосування розувастатину, тому виявлені зміни ліпідного профілю доцільно розглядати як результат сукупної фармакотерапії.

Особливий інтерес становили результати оцінки функціонального стану нирок. Незважаючи на відсутність статистично значущої динаміки сироваткового креатиніну, після 12 місяців лікування відзначалося достовірне збільшення розрахункової ШКФ. Одночасно знижувався рівень сечовини. Така розбіжність між відносно стабільним рівнем креатиніну та позитивною динамікою інших ренальних показників підкреслює доцільність комплексної оцінки функції нирок у пацієнтів із кардіометаболічною патологією.

Важливим результатом даного дослідження стало достовірне зниження концентрацій Cys C, β2-M та NGAL. Позитивна односпрямована динаміка цих біомаркерів разом із покращенням ШКФ свідчила про сприятливі зміни ренального профілю пацієнтів на тлі проведеної терапії. Отримані результати доповнюють оцінку нефропротекторного потенціалу іНЗКТГ-2, оскільки

дозволяють характеризувати зміни не лише за традиційними показниками функції нирок, але й за маркерами раннього ренального ураження.

Окремої уваги заслуговує виражене зниження NT-proBNP, яке було статистично значущим. У поєднанні зі зниженням артеріального тиску та покращенням ренальних показників така динаміка може відображати зменшення гемодинамічного навантаження на міокард та покращення кардіоренального взаємозв'язку.

Сукупність отриманих клініко-лабораторних даних свідчила про сприятливі зміни метаболічного та ренального профілю пацієнтів на тлі проведеної терапії. Водночас для комплексної оцінки кардіопротекторного потенціалу лікування важливим було визначити, чи супроводжуються зазначені метаболічні та нефропротекторні ефекти відповідними змінами структурно-функціонального стану міокарда. З цією метою ми провели аналіз динаміки ехокардіографічних показників до початка та через 12 місяців терапії (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Динаміка ехокардіографічних показників у пацієнтів з АГ та ЦД2 (n=77).

Показники	**До лікування**	**Після лікування**	**p**
ЛПс, см	4,02±0,5	3,78±0,42	<0,05
ПП, см	4,17±0,44	3,95±0,39	<0,05
КДР ЛШ, см	4,87±0,47	4,65±0,43	<0,05
КСР ЛШ, см	3,87±0,35	3,62±0,3	<0,05
ПШ, см	2,09±0,24	2,00±0,20	>0,05
ТМШП, см	1,26±0,07	1,22±0,06	<0,05
ТЗСЛШ, см	1,32±0,2	1,26±0,18	<0,05
ММЛШ, г	253,4±49,65	228,1±45,2	<0,01
ІММЛШ1, г/м^2	161,11±14,54	148,95±13,2	<0,01
ІММЛШ2, г/м^{2,7}	61,99±8,23	56,32±7,6	<0,01
ВТС ЛШ	0,53±0,06	0,49±0,05	<0,05
ФВ ЛШ, %	49,98±3,37	53,5±3,1	<0,01
VE, см/с	60,27±11,97	65,3±10,4	<0,05
VA, см/с	72,99±7,56	68,5±7,1	<0,05
VE/VA	0,82±0,15	0,95±0,14	<0,01

Аналіз ехокардіографічних показників продемонстрував позитивну динаміку структурно-функціонального стану серця. Насамперед, спостерігалося достовірне зменшення розмірів лівого та правого передсердь, а також кінцевого діастолічного і кінцевого систолічного розмірів лівого шлуночку. Це свідчило про зменшення об'ємного та гемодинамічного навантаження на міокард і формування більш сприятливої геометрії камер серця. При цьому розмір правого шлуночка суттєво не змінювався.

Особливо важливим результатом стало зменшення вираженості гіпертрофії лівого шлуночка. Після 12 місяців терапії достовірно зменшилися товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, маса міокарда ЛШ і обидва показники індексу маси міокарда ЛШ. Одночасне зниження відносної товщини стінки ЛШ доповнювало виявлені зміни та свідчило про позитивну динаміку геометрії міокарда. Сукупність цих результатів може розглядатися як ознака регресу гіпертрофії та зворотного ремоделювання лівого шлуночка на тлі комплексної терапії.

Структурні зміни супроводжувалися покращенням функціонального стану міокарда. Достовірне збільшення фракції викиду ЛШ свідчило про покращення його насосної функції. Водночас позитивна динаміка показників трансмітрального кровотоку - збільшення швидкості раннього діастолічного наповнення VE, зниження VA та зростання співвідношення VE/VA вказувала на покращення діастолічної релаксації ЛШ.

Таким чином, результати ехокардіографічного дослідження доповнюють отримані клініко-лабораторні дані та демонструють, що позитивні метаболічні й ренальні зміни супроводжувалися сприятливим ремоделюванням серця, регресом гіпертрофії ЛШ та покращенням його систолічної і діастолічної функції.

За результатами проведеного 12-місячного дослідження встановлено, що включення дапагліфлозину до комплексної терапії пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД2 асоціювалося з багатовекторними кардіоренометаболічними змінами.

Покращення глікемічного контролю та зменшення ІМТ поєднувалися зі сприятливою динамікою артеріального тиску та метаболічних показників.

Встановлений нефропротекторний ефект характеризувався покращенням ШКФ та зниженням рівнів Cys C, β2-M і NGAL, що свідчило про сприятливу динаміку функціонального стану нирок і маркерів раннього ренального ураження.

Водночас зниження NT-proBNP, регрес гіпертрофії ЛШ, позитивне ремоделювання міокарда та покращення його насосної й діастолічної функції підтвердили кардіопротекторний компонент терапії.

Отримані результати демонструють, що терапевтичний потенціал іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ЦД2 та супутньою АГ виходить за межі безпосереднього цукрознижувального ефекту та охоплює взаємопов'язані метаболічні, ренальні й кардіальні ланки кардіоренометаболічного континууму.

Узагальнюючи наведені в розділі експериментальні, клінічні та власні дані, можна зазначити, що іНЗКТГ-2 посідають особливе місце в сучасній фармакотерапії ЦД2. Поєднання інсулінонезалежного механізму зниження глікемії з кардіо- та нефропротекторними ефектами визначає їх роль в комплексному веденні пацієнтів із кардіометаболічними порушеннями та супутньою серцево-судинною і нирковою патологією. Розширення показань до застосування окремих представників класу свідчить про еволюцію іНЗКТГ-2 від цукрознижувальних препаратів до важливого компонента сучасної кардіоренометаболічної фармакотерапії.

РОЗДІЛ 10. НОВІ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ ПЕРОРАЛЬНІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Дунаєва І. П.

10.1. Пероральні агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Інкретин-орієнтована терапія є одним із найважливіших напрямів розвитку сучасної діабетології. За останні два десятиліття агоністи рецепторів ГПП-1 посіли провідне місце в алгоритмах лікування ЦД2 завдяки високій ефективності щодо контролю глікемії, сприятливому впливу на масу тіла та доведеним кардіоваскулярним і нефропротективним ефектам. Тривалий час застосування препаратів цього класу було обмежене необхідністю підшкірного введення, що для багатьох пацієнтів створювало психологічні та практичні труднощі. Поява пероральних агоністів рецепторів ГПП-1 стала важливим етапом еволюції антидіабетичної терапії та відкрила нові перспективи підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

Фізіологічною основою створення препаратів даного класу стало відкриття інкретинового ефекту. Встановлено, що після перорального прийому глюкози секреція інсуліну є значно вищою, ніж після внутрішньовенного введення такої ж кількості глюкози. Це пояснюється дією гормонів шлунково-кишкового тракту, насамперед, ГПП-1 та ГІП (рис. 10.1).

У здорових осіб інкретиновий ефект забезпечує до 70 % постпрандіальної секреції інсуліну. В пацієнтів із ЦД2 ця фізіологічна система порушується, що супроводжується зменшенням інсулінової відповіді та погіршенням контролю глікемії.

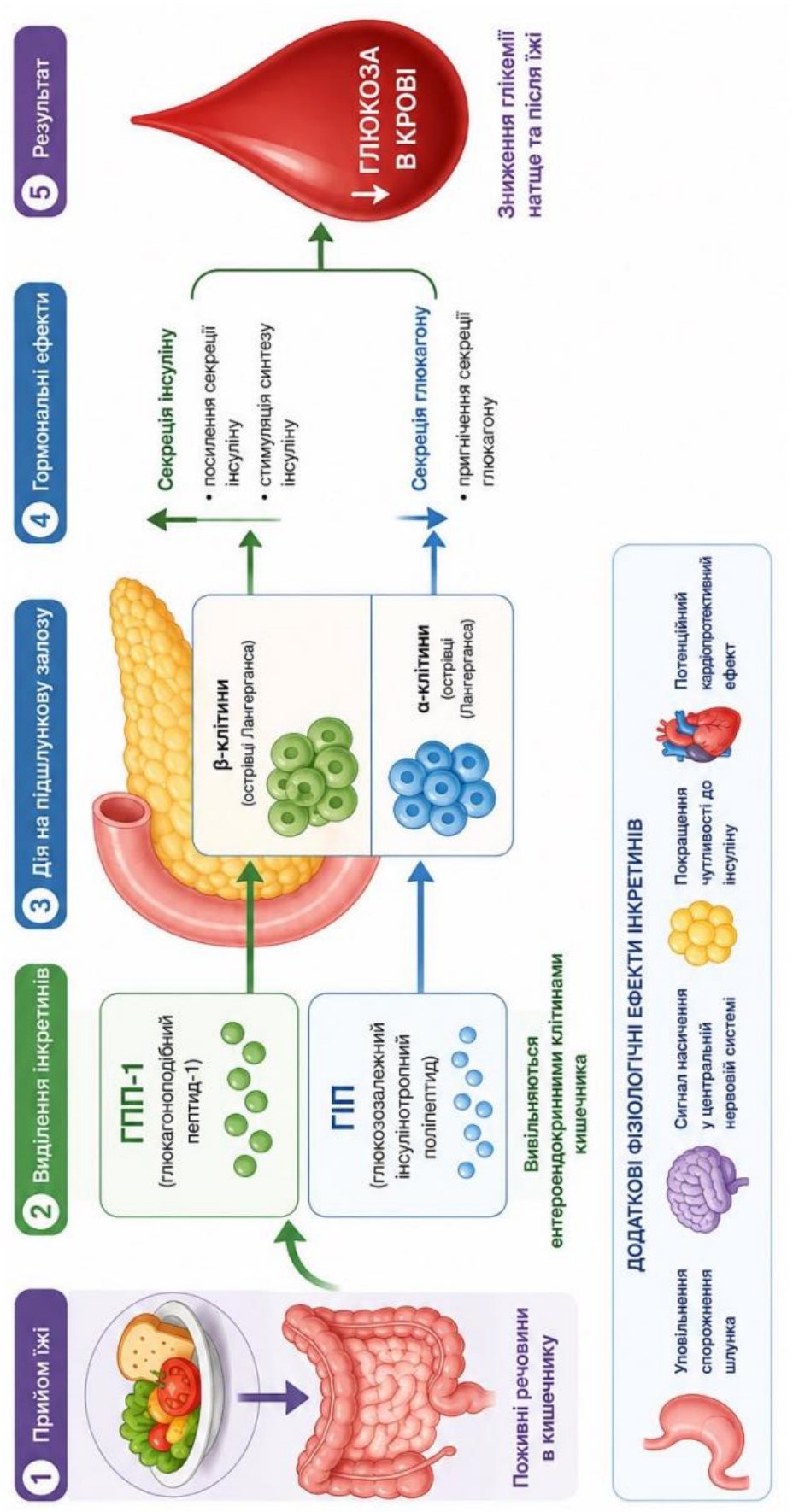


Рисунок 10.1. Інкретиновий ефект у зниженні рівня глюкози крові

ГПП-1 синтезується L-клітинами тонкого та товстого кишківника у відповідь на прийом їжі. Його основними ефектами є стимуляція глюкозозалежної секреції інсуліну, пригнічення секреції глюкагону, уповільнення випорожнення шлунку, зниження апетиту та посилення відчуття насичення. Крім того, ГПП-1 бере участь у регуляції функції серцево-судинної системи, нирок та центральної нервової системи. Проте природний гормон швидко руйнується ферментом ДПП-4, тому його період напіввиведення становить лише 1-2 хвилини. Це обмежує можливість використання ендогенного ГПП-1 як лікарського засобу та обумовило необхідність створення стійких синтетичних аналогів.

Рецептори ГПП-1 широко представлені в різних тканинах організму, включаючи β-клітини підшлункової залози, кардіоміоцити, ендотелій судин, нирки та структури центральної нервової системи. Активація цих рецепторів супроводжується підвищенням внутрішньоклітинного рівня цАМФ, що стимулює секрецію інсуліну лише за умови підвищеної концентрації глюкози в крові. Саме глюкозозалежний механізм дії забезпечує низький ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з багатьма іншими цукрознижувальними препаратами.

Створення пероральних агоністів рецепторів ГПП-1 стало серйозним науковим викликом через пептидну структуру молекул. Більшість пептидів руйнуються під впливом кислого середовища шлунку та протеолітичних ферментів шлунково-кишкового тракту, а їх всмоктування через слизову оболонку є вкрай обмеженим. Подолати ці труднощі вдалося завдяки розробці спеціальних технологій доставки препарату. Найбільшого успіху досягнуто при створенні перорального семаглутиду (рис. 10.2), у складі якого використовується абсорбційний енхансер SNAC (sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino caprylate). Ця речовина локально підвищує pH у зоні розчинення таблетки, захищає молекулу семаглутиду від деградації та сприяє її проникненню через слизову оболонку шлунку. Унікальною особливістю препарату є те, що його всмоктування відбувається переважно у шлунку, а не в тонкому кишківнику, як у більшості лікарських засобів.

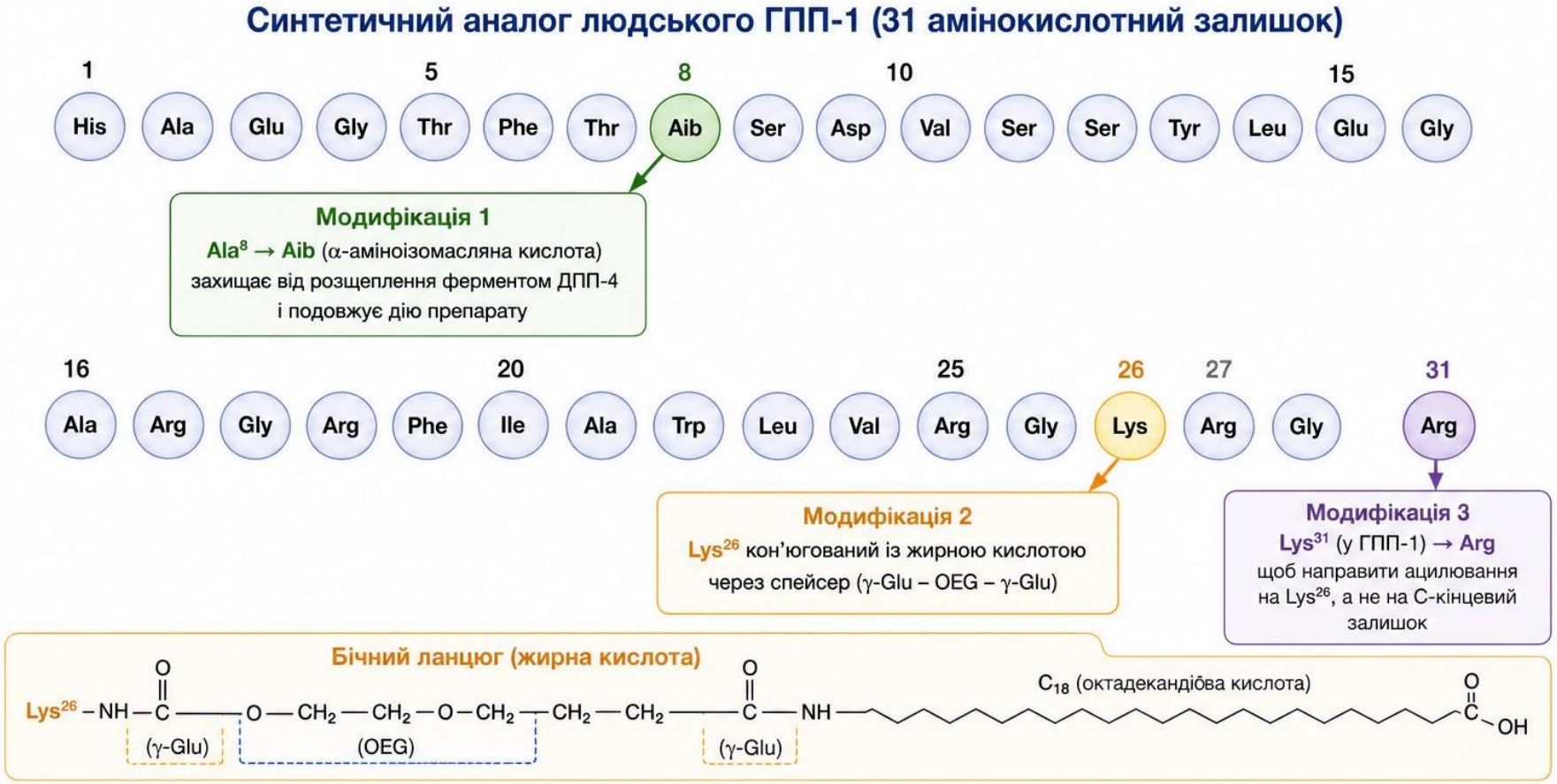


Рисунок 10.2. Первинна структура молекули семаглутиду та її основні структурні модифікації

Примітка. Умовні позначення: Ala - аланін; Aib - α-аміноізомасляна кислота; Arg - аргінін; Asp - аспарагінова кислота; Glu - глутамінова кислота; Gly - гліцин; His - гістидин; Ile - ізолейцин; Leu - лейцин; Lys - лізин; Phe - фенілаланін; Ser - серин; Thr - треонін; Trp - триптофан; Tyr - тирозин; Val - валін.

На сьогодні пероральний семаглутид є першим зареєстрованим представником класу пероральних агоністів рецепторів ГПП-1. Його клінічна ефективність доведена у масштабній програмі досліджень PIONEER, яка охопила широкий спектр категорій пацієнтів з ЦД2. Результати цих досліджень показали, що препарат забезпечує значне зниження рівня HbA1c, покращує показники глікемії натще та після їжі, а також сприяє стійкому зменшенню маси тіла.

Особливий інтерес викликає вплив перорального семаглутиду на масу тіла. Ожиріння є одним із ключових патогенетичних чинників розвитку ЦД2, тому можливість одночасного контролю глікемії та корекції надлишкової маси тіла має надзвичайно важливе клінічне значення. Зниження маси тіла при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1 пов’язане з комплексним впливом на центральні механізми регуляції апетиту. Препарати активують центри насичення в гіпоталамусі, зменшують відчуття голоду та знижують потяг до висококалорійної їжі. Додатково уповільнюється спорожнення шлунку, що сприяє тривалішому збереженню відчуття ситості після прийому їжі. Внаслідок цього відбувається зменшення добового споживання калорій та поступове зниження маси тіла, переважно за рахунок вісцеральної жирової тканини.

Окрім впливу на вуглеводний обмін, агоністи рецепторів ГПП-1 характеризуються численними плейотропними ефектами. В останні роки особливу увагу привертає їхній кардіопротективний потенціал. Серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності серед пацієнтів із ЦД2, тому оцінка кардіоваскулярної безпеки стала обов’язковою складовою клінічних досліджень нових антидіабетичних препаратів. Було продемонстровано, що семаглутид сприяє зниженню ризику великих серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда, ішемічний інсульт та серцево-судинну смерть. Ці ефекти пов’язують із покращенням функції ендотелію, зменшенням системного запалення, антиатерогенним впливом, зниженням артеріального тиску та позитивними змінами ліпідного профілю.

Не менш важливими є нефропротективні властивості препаратів даного класу. ХХН є одним з найпоширеніших хронічних ускладнень ЦД2 та значно погіршує прогноз пацієнтів. Під впливом терапії арГПП-1 відзначається зменшення альбумінурії, уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок та покращення функціонального стану клубочкового апарату. Механізми нефропротекції включають як покращення метаболічного контролю, так і прямий вплив на ниркову тканину через протизапальні та антифібротичні механізми.

Профіль безпеки перорального семаглутиду загалом відповідає іншим представникам класу арГПП-1. Найчастішими побічними реакціями є нудота, блювання, діарея, закреп та відчуття дискомфорту в животі. Ці явища зазвичай мають легкий або помірний характер, виникають переважно на початок лікування та поступово зменшуються в процесі адаптації організму до терапії. Для покращення переносимості рекомендується поступове титрування дози препарату. Завдяки глюкозозалежному механізму дії ризик розвитку гіпоглікемії при монотерапії залишається мінімальним, однак він може підвищуватися при одночасному застосуванні інсуліну або препаратів сульфонілсечовини.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій ADA, EASD та AACE, арГПП-1 розглядаються як один із пріоритетних класів цукрознижувальних препаратів для пацієнтів з ЦД2 та ожирінням, а також для осіб із високим серцево-судинним ризиком. Пероральний семаглутид може застосовуватися як у вигляді монотерапії, так і в складі комбінованого лікування разом із метформіном, іНЗКТГ-2 або базальним інсуліном.

Подальший розвиток цього напрямку пов’язаний зі створенням нових непептидних пероральних арГПП-1, які матимуть вищу біодоступність і простіший режим застосування. Значний інтерес викликають такі молекули, як орфоргліпрон та данугліпрон, які нині проходять клінічні дослідження. Крім того, активно вивчаються пероральні форми подвійних та потрійних агоністів інкретинових рецепторів, здатних одночасно впливати на рецептори ГПП-1, ГІП

та глюкагону. Очікується, що такі препарати забезпечать ще більш виражений вплив на глікемічний контроль, масу тіла та кардіометаболічні показники.

Таким чином, пероральні агоністи рецепторів ГПП-1 є одним із найперспективніших напрямів сучасної фармакотерапії ЦД2. Їх поява стала важливим кроком у розвитку персоналізованої медицини, поєднавши високу ефективність інкретинової терапії з перевагами перорального шляху введення. Очікується, що подальше вдосконалення технологій доставки та створення нових молекул суттєво розширить можливості лікування ЦД2, ожиріння та пов’язаних із ними кардіометаболічних захворювань.

10.2. Подвійні агоністи інкретинових рецепторів

Подальший розвиток інкретин-орієнтованої терапії ЦД2 привів до створення нового покоління лікарських засобів, а саме: подвійних агоністів інкретинових рецепторів. Ці препарати одночасно активують рецептори двох гормонів шлунково-кишкового тракту, що беруть участь у регуляції вуглеводного та енергетичного обміну. Найбільш вивченим представником цього класу є тирзепатид - перший подвійний агоніст рецепторів ГІП та ГПП-1, який відкрив нову еру в лікуванні ЦД2 та ожиріння.

Поява подвійних агоністів стала логічним продовженням концепції інкретинової терапії. Якщо традиційні арГПП-1 впливають лише на один гормональний шлях, то подвійні агоністи забезпечують одночасну стимуляцію декількох метаболічних механізмів, що дозволяє досягати більш вираженого гіпоглікемічного ефекту та значнішого зниження маси тіла.

ГІП був відкритий раніше за ГПП-1 і тривалий час розглядався лише як інсулінотропний гормон. Він секретується К-клітинами проксимальних відділів тонкого кишківника у відповідь на надходження поживних речовин. Основною функцією ГІП є стимуляція секреції інсуліну залежно від концентрації глюкози. Проте подальші дослідження показали, що фізіологічна роль цього гормону

значно ширша. Рецептори ГІП експресуються не лише в підшлунковій залозі, але й у жировій тканині, центральній нервовій системі, кістковій тканині та серцево-судинній системі.

У пацієнтів із ЦД2 відповідь на ендогенний ГІП значною мірою знижена, однак фармакологічна активація рецепторів ГІП у поєднанні з активацією рецепторів ГПП-1 дозволяє подолати цей дефект та забезпечити синергічний терапевтичний ефект.

Тирзепатид являє собою синтетичний пептид, який структурно нагадує природний ГІП та одночасно здатний активувати рецептори ГІП і ГПП-1. Завдяки модифікації молекули та зв'язуванню з альбуміном препарат має тривалий період напіввиведення, що дозволяє застосовувати його один раз на тиждень.

Механізм дії тирзепатиду є багатокомпонентним. Активація рецепторів ГПП-1 стимулює глюкозозалежну секрецію інсуліну, пригнічує секрецію глюкагону, уповільнює спорожнення шлунку та зменшує апетит. Одночасна активація рецепторів ГІП додатково підсилює інсулінову відповідь, покращує функцію β-клітин, впливає на метаболізм жирової тканини та сприяє більш вираженому зниженню маси тіла. Сумарний ефект перевищує результати, які спостерігаються при використанні лише арГПП-1.

Однією з найважливіших переваг подвійних агоністів інкретинових рецепторів є їхній потужний вплив на масу тіла. Сучасні уявлення про патогенез ожиріння свідчать, що порушення регуляції апетиту та енергетичного балансу має складний нейрогуморальний характер. Впливаючи одночасно на декілька регуляторних систем, тирзепатид забезпечує більше пригнічення апетиту порівняно з традиційними арГПП-1.

У центральній нервовій системі препарат активує центри насичення та знижує активність центрів голоду. Пацієнти відзначають швидше настання відчуття ситості, зменшення потягу до їжі та зниження частоти перекусів. Крім того, відбувається зменшення переваги висококалорійних продуктів та

солодощів. У результаті формується стійкий негативний енергетичний баланс, який сприяє прогресивному зменшенню маси тіла.

Клінічна ефективність тирзепатиду продемонстрована у програмі досліджень SURPASS, що включала понад десять міжнародних рандомізованих клінічних випробувань. У цих дослідженнях препарат порівнювали з плацебо, інсуліном деглюдеком, інсуліном гларгіном, семаглутидом та іншими сучасними цукрознижувальними засобами.

Результати програми SURPASS показали, що тирзепатид забезпечує безпрецедентне зниження рівня HbA1c, яке в окремих дослідженнях перевищувало 2,0-2,5%. Більшість пацієнтів досягали цільових показників глікемії, а значна частина - навіть рівня HbA1c нижче 5,7%, що відповідає нормоглікемії. Такі результати раніше були характерними переважно для баріатричної хірургії.

Не менш вражаючим є вплив тирзепатиду на масу тіла. У клінічних дослідженнях середнє зниження маси тіла залежно від дози препарату становило від 10 до понад 15 кг. У частини пацієнтів втрата маси тіла перевищувала 20 % від початкової ваги, що наближає ефективність фармакотерапії до результатів хірургічних методів лікування ожиріння.

Особливе значення мають результати дослідження SURMOUNT, присвяченого лікуванню ожиріння. Продемонстровано, що тирзепатид здатний забезпечувати середнє зниження маси тіла на 15-22 %, залежно від дози та тривалості терапії. Такі показники значно перевищують результати більшості раніше доступних засобів для лікування ожиріння.

Окрім контролю глікемії та маси тіла, подвійні агоністи інкретинових рецепторів позитивно впливають на широкий спектр кардіометаболічних показників. На фоні лікування спостерігається зниження артеріального тиску, покращення ліпідного профілю, зменшення концентрації тригліцеридів, зниження рівня сечової кислоти та маркерів системного запалення. Також

відзначається зменшення окружності талії та вісцерального ожиріння, які є важливими предикторами серцево-судинного ризику.

Кардіопротективний потенціал подвійних агоністів інкретинових рецепторів активно вивчається. Наявні дані свідчать про позитивний вплив на ендотеліальну функцію, процеси атерогенезу та запалення. Очікується, що результати довготривалих досліджень серцево-судинної безпеки дозволять остаточно визначити їхню роль у профілактиці серцево-судинних ускладнень.

Важливим напрямом є також вивчення впливу тирзепатиду на неалкогольну жирову хворобу печінки та метаболічно асоційований стеатогепатит. Завдяки значному зменшенню маси тіла та покращенню ІР препарат сприяє зниженню вмісту жиру в печінці та може уповільнювати прогресування фіброзу.

Профіль безпеки подвійних агоністів інкретинових рецепторів загалом подібний до профілю арГПП-1. Найчастіше спостерігаються шлунково-кишкові побічні реакції, включаючи нудоту, блювання, діарею, закреп та дискомфорт у животі. Як правило, вони виникають на початок лікування та зменшуються після поступового титрування дози. Частота тяжких гіпоглікемій залишається низькою завдяки глюкозозалежному механізму стимуляції секреції інсуліну.

В сучасних міжнародних рекомендаціях подвійні агоністи інкретинових рецепторів розглядаються як один із найефективніших фармакологічних інструментів лікування ЦД2 та ожиріння. Їх застосування особливо доцільне для пацієнтів із поєднанням діабету, ожиріння, метаболічного синдрому та високого кардіометаболічного ризику.

Подальший розвиток цього напрямку пов’язаний зі створенням нових мультирецепторних препаратів. У клінічних дослідженнях вже перебувають потрійні агоністи рецепторів ГПП-1, ГІП та глюкагону, які потенційно можуть забезпечувати ще більш виражений вплив на глікемію та масу тіла. Таким чином, подвійні агоністи інкретинових рецепторів є важливим етапом еволюції

метаболічної терапії та формують основу для створення нової генерації високоефективних цукрознижувальних препаратів.

10.3. Нові мішені фармакотерапії

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні ЦД2, це захворювання продовжує залишатися однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності. Традиційні цукрознижувальні препарати забезпечують ефективний контроль глікемії, проте не завжди дозволяють повною мірою впливати на всі патогенетичні механізми захворювання. Сучасні уявлення про патогенез ЦД2 свідчать про складний характер метаболічних порушень, які охоплюють не лише β-клітини підшлункової залози, але й печінку, жирову тканину, кишківник, центральну нервову систему, нирки, імунну систему та механізми міжорганної взаємодії. Саме тому одним із найактивніших напрямів сучасної діабетології є пошук нових терапевтичних мішеней, здатних забезпечити більш комплексний вплив на метаболічні порушення.

Одним із найперспективніших напрямів є створення препаратів, що впливають на декілька гормональних рецепторів одночасно. Після успіху подвійного агоніста рецепторів ГІП/ГПП-1 тирзепатиду розпочався активний розвиток мультирецепторної терапії. Особливу увагу привертають потрійні агоністи рецепторів ГПП-1, ГІП та глюкагону. Передбачається, що одночасна активація цих рецепторів дозволить поєднати потужний цукрознижувальний ефект, виражене зниження маси тіла та підвищення енергетичних витрат організму. На відміну від традиційних препаратів, які переважно зменшують споживання їжі, потрійні агоністи додатково стимулюють термогенез та окиснення жирних кислот, що потенційно може забезпечити безпрецедентну ефективність лікування ожиріння та метаболічного синдрому.

Важливим напрямом досліджень є вивчення ролі рецепторів глюкагону як терапевтичної мішені. Тривалий час глюкагон розглядався виключно як

контрінсулярний гормон, що підвищує рівень глюкози крові. Сучасні дослідження продемонстрували його здатність стимулювати ліполіз, підвищувати енергетичні витрати та зменшувати жирову масу. Контрольована активація рецепторів глюкагону в поєднанні зі стимуляцією рецепторів ГПП-1 може стати новим підходом до лікування пацієнтів із тяжким ожирінням.

Значний інтерес викликає фармакологічний вплив на рецептори аміліну. Амілін є пептидним гормоном, який секретується β-клітинами підшлункової залози разом з інсуліном. У пацієнтів із ЦД2 його секреція порушується. Амілін уповільнює спорожнення шлунку, пригнічує секрецію глюкагону та посилює відчуття насичення. Сучасні аналоги аміліну, а також комбіновані препарати амілінових та інкретинових агоністів демонструють перспективні результати щодо контролю глікемії та зниження маси тіла. Особливо перспективним є кагрілінтид, який активно вивчається в комбінації із семаглутидом.

Окремий напрямок сучасних досліджень пов’язаний із впливом на механізми регуляції апетиту в центральній нервовій системі. Встановлено, що у розвитку ожиріння та ІР важливу роль відіграють нейрони гіпоталамуса, які контролюють харчову поведінку та енергетичний баланс. Однією з перспективних мішеней є рецептори меланокортинової системи, насамперед, рецептор меланокортину 4 типу (MC4R). Активація цих рецепторів сприяє зменшенню апетиту та збільшенню енергетичних витрат. Хоча клінічний досвід використання таких препаратів поки що обмежений, цей напрямок вважається перспективним для лікування тяжких форм ожиріння.

В останні роки активно досліджується роль кишкового мікробіому в розвитку ЦД2. Встановлено, що склад кишкової мікрофлори впливає на ІР, запалення, ліпідний обмін та енергетичний баланс. Порушення мікробіому асоціюється з розвитком ожиріння, метаболічного синдрому та діабету. Тому перспективним напрямом є створення препаратів, здатних модулювати кишкову мікробіоту, впливати на продукцію коротколанцюгових жирних кислот та регулювати сигнальні шляхи між кишечником і центральною нервовою

системою. У майбутньому такі підходи можуть стати важливим компонентом персоналізованої терапії.

Особливу увагу привертає фермент 11β-гідроксистероїддегідрогеназа 1 типу (11β-HSD1), який бере участь у локальному утворенні активного кортизолу в печінці та жировій тканині. Підвищена активність цього ферменту сприяє розвитку ІР, накопиченню вісцерального жиру та прогресуванню метаболічного синдрому. Інгібітори 11β-HSD1 розглядаються як потенційні засоби для корекції метаболічних порушень у пацієнтів із ЦД2 та ожирінням.

Ще однією перспективною мішенню є білок тирозинфосфатаза 1В (PTP1B), який постає негативним регулятором інсулінового сигналінгу. Надмірна активність цього ферменту призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну. Інгібування PTP1B потенційно може покращувати інсулінову чутливість і зменшувати прояви ІР. Незважаючи на складність створення селективних інгібіторів, цей напрямок залишається одним з найбільш перспективних у фармакології метаболічних захворювань.

Зростає інтерес до терапії, спрямованої на зменшення хронічного низькоінтенсивного запалення, яке сьогодні розглядається як один із ключових механізмів розвитку ІР. У жировій тканині пацієнтів з ожирінням спостерігається активація прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин α (TNF-α), інтерлейкін-1β та інтерлейкін-6. Тому активно досліджуються препарати, які здатні пригнічувати запальні сигнальні шляхи та покращувати метаболічні показники.

Важливим напрямом є вивчення факторів росту фібробластів, насамперед, FGF21. Цей гормон бере участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, підвищує чутливість тканин до інсуліну та сприяє зменшенню маси тіла. Аналоги FGF21 демонструють перспективні результати у клінічних дослідженнях, особливо для пацієнтів із ожирінням та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки.

Останнім часом значний інтерес викликають препарати, спрямовані на корекцію мітохондріальної дисфункції. Відомо, що порушення функції мітохондрій сприяє розвитку ІР та прогресуванню ЦД2. Тому створення лікарських засобів, які покращують мітохондріальне дихання, енергетичний обмін та окиснення жирних кислот, може стати новим підходом до лікування метаболічних захворювань.

Перспективним напрямом є також розробка препаратів, що впливають на механізми регенерації та захисту β-клітин підшлункової залози. Одним із головних обмежень сучасної терапії є поступове виснаження секреторної функції β-клітин. Тому значна увага приділяється пошуку молекул, здатних стимулювати проліферацію β-клітин, пригнічувати їх апоптоз та відновлювати функціональну активність острівцевого апарату підшлункової залози.

Сучасна фармакотерапія ЦД2 поступово переходить від виключно глікемічного контролю до комплексного впливу на різноманітні патогенетичні механізми захворювання. Нові терапевтичні мішені охоплюють гормональні, нейроендокринні, метаболічні, запальні та клітинні механізми регуляції. Розробка мультирецепторних агоністів, модуляторів апетиту, регуляторів мікробіому, інгібіторів ферментів метаболізму та препаратів, що впливають на функцію β-клітин, формує підґрунтя для створення наступного покоління високоефективних засобів лікування ЦД2, ожиріння та пов’язаних із ними кардіометаболічних захворювань.

10.4. Перспективи розвитку

Стрімкий розвиток діабетології впродовж останніх десятиліть суттєво змінив підходи до лікування ЦД2. Якщо раніше основною метою терапії вважалося досягнення цільових показників глікемії, то сьогодні лікування розглядається значно ширше і включає вплив на серцево-судинний ризик, ожиріння, хронічну хворобу нирок, метаболічно асоційовану жирову хворобу

печінки та інші коморбідні стани. Саме тому перспективи розвитку сучасної цукрознижувальної терапії пов'язані не лише зі створенням нових препаратів, але й із формуванням принципово нової концепції лікування метаболічних захворювань.

Одним із головних напрямів розвитку є подальше вдосконалення інкретин-орієнтованої терапії. Успіх агоністів рецепторів ГПП-1 та подвійних агоністів рецепторів ГІП/ГПП-1 продемонстрував можливість одночасного ефективного контролю глікемії та маси тіла. У найближчі роки очікується широке впровадження потрійних арГПП-1, ГІП та глюкагону. Такі препарати потенційно здатні забезпечити ще більш виражене зниження рівня HbA1c, значну втрату маси тіла та покращення кардіометаболічного профілю. Попередні результати клінічних досліджень свідчать, що ефективність окремих представників цього класу може перевищувати результати сучасних подвійних агоністів.

Важливим напрямом є створення низькомолекулярних непептидних арГПП-1 для перорального застосування. На відміну від пептидних препаратів вони характеризуються кращою біодоступністю, простішою технологією виробництва та відсутністю потреби у спеціальних системах доставки. Очікується, що поява таких лікарських засобів дозволить зробити інкретинову терапію доступнішою для широкого кола пацієнтів та суттєво покращить прихильність до лікування.

Одним із найперспективніших напрямів майбутнього є створення мультирецепторних препаратів, які одночасно впливатимуть на декілька метаболічних шляхів. Вважається, що комбінована активація рецепторів ГПП-1, ГІП, глюкагону, аміліну та інших регуляторних систем дозволить досягати синергічного терапевтичного ефекту. Такий підхід може забезпечити комплексний контроль гіперглікемії, ожиріння, дисліпідемії та серцево-судинного ризику.

Особливі перспективи пов'язані з розвитком персоналізованої медицини. Сучасні досягнення генетики, фармакогеноміки та молекулярної біології

дозволяють дедалі точніше визначати індивідуальні особливості перебігу захворювання та прогнозувати відповідь пацієнта на конкретний препарат. У майбутньому вибір цукрознижувальної терапії може ґрунтуватися на генетичному профілі, особливостях мікробіому кишківника, біомаркерах запалення та характеристиках метаболізму кожного пацієнта. Це дозволить максимально підвищити ефективність лікування та мінімізувати ризик побічних ефектів.

Значна увага приділяється розробці препаратів, спрямованих на відновлення функції β-клітин підшлункової залози. Втрата функціональної активності та поступове виснаження β-клітин є одним із ключових механізмів прогресування ЦД2. Тому перспективними вважаються лікарські засоби, які здатні стимулювати регенерацію β-клітин, пригнічувати їх апоптоз та відновлювати фізіологічну секрецію інсуліну. У разі успішної реалізації такого підходу можливим стане не лише контроль захворювання, а й вплив на його природний перебіг.

Окремим напрямом є застосування клітинних технологій та регенеративної медицини. Активно вивчаються можливості використання стовбурових клітин для відновлення острівцевого апарату підшлункової залози. Проводяться дослідження щодо трансплантації β-клітин, отриманих із плюрипотентних стовбурових клітин, а також створення біоінженерних тканин, здатних заміщувати пошкоджені структури підшлункової залози. Незважаючи на те, що ці технології поки перебувають на стадії клінічних досліджень, вони можуть стати основою майбутнього патогенетичного лікування діабету.

Важливе місце серед перспективних напрямів посідає вплив на кишковий мікробіом. Накопичені дані свідчать про його значну роль у регуляції інсулінової чутливості, енергетичного обміну та імунних процесів. У майбутньому можливе створення лікарських засобів, які будуть модифікувати склад кишкової мікрофлори або впливати на її метаболічну активність з метою покращення глікемічного контролю та зниження ризику розвитку ускладнень.

Подальший розвиток фармакотерапії також пов’язаний із пошуком нових молекулярних мішеней. Значний інтерес викликають регулятори запалення, фактори росту фібробластів, ферменти метаболізму кортизолу, сигнальні білки інсулінового каскаду та механізми мітохондріальної функції. Вивчення цих напрямів відкриває можливості для створення препаратів, здатних впливати на фундаментальні механізми розвитку ІР.

Особливо актуальним залишається питання профілактики серцево-судинних та ниркових ускладнень. Сучасні клінічні дослідження дедалі частіше оцінюють не лише глікемічну ефективність препаратів, але й їхній вплив на виживання, частоту інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та прогресування ХХН. У майбутньому очікується поява лікарських засобів із вираженими кардіо- та нефропротективними властивостями, які будуть розглядатися не лише як цукрознижувальні препарати, але і як засоби комплексного метаболічного захисту.

Важливим трендом є інтеграція фармакотерапії з цифровими технологіями. Системи безперервного моніторингу глюкози, мобільні додатки, штучний інтелект та алгоритми аналізу великих даних поступово стають невід’ємною частиною лікування пацієнтів з ЦД2. Поєднання сучасних лікарських засобів із цифровими технологіями дозволить індивідуалізувати лікування та забезпечити більш точний контроль захворювання.

Отже, перспективи розвитку сучасної цукрознижувальної терапії пов’язані з переходом від традиційного контролю глікемії до комплексного управління метаболічним здоров’ям пацієнта. Майбутнє лікування ЦД2 базуватиметься на використанні мультирецепторних препаратів, персоналізованих підходів, регенеративних технологій, впливу на мікробіом та цифроій підтримці терапії. Очікується, що реалізація цих напрямів дозволить не лише ефективно контролювати перебіг захворювання, але й суттєво знизити ризик розвитку ускладнень, покращити якість життя пацієнтів та наблизитися до вирішення проблеми метаболічних захворювань у XXI столітті.

РОЗДІЛ 11. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ТА БЕЗПЕКА ТЕРАПІЇ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Дорошенко О. М.

Безпека фармакотерапії ЦД2 є одним із ключових чинників, що визначають вибір цукрознижувального препарату поряд із його глікемічною ефективністю. Розширення спектру лікарських засобів для лікування ЦД2 суттєво змінило підходи до оцінки співвідношення користі та ризику: сучасна терапевтична стратегія передбачає врахування не лише здатності препарату знижувати рівень HbA1c, але й ризику гіпоглікемії, впливу на масу тіла, серцево-судинних та ниркових наслідків, особливостей метаболізму й елімінації, потенційних лікарських взаємодій, а також індивідуальних характеристик пацієнта. У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) 2026 року та спільному консенсусі ADA і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) підкреслюється необхідність персоніфікованого вибору цукрознижувальної терапії з урахуванням коморбідних станів і профілю безпеки конкретного препарату.

Профіль небажаних реакцій різних класів пероральних цукрознижувальних засобів є неоднорідним, значною мірою визначається їхньою фармакодинамікою. Для препаратів, що безпосередньо стимулюють секрецію інсуліну, найбільше клінічне значення має ризик гіпоглікемії; для тіазолідиндіонів характерними є затримка рідини та пов’язані з нею серцево-судинні ускладнення. ІНЗКТГ-2 мають специфічний спектр небажаних реакцій, пов’язаних із глюкозурією, осмотичним діурезом і змінами в кетоновому метаболізмі. Водночас метформін, інгібітори ДПП-4 та інші препарати мають власні клас- і молекулоспецифічні обмеження. Тому оцінка безпеки фармакотерапії ЦД2 повинна ґрунтуватися не на формальному переліку побічних реакцій, а на розумінні механізмів їх виникнення, факторів ризику та клінічних наслідків.

11.1. Гіпоглікемія

Гіпоглікемія залишається одним із найбільш клінічно значущих небажаних наслідків цукрознижувальної терапії. Її значення виходить за межі короткочасного зниження концентрації глюкози у крові: повторні та особливо тяжкі епізоди можуть погіршувати якість життя, знижувати прихильність до лікування, обмежувати можливість інтенсифікації глікемічного контролю та бути маркером високого ризику несприятливих клінічних наслідків. У клінічних рекомендаціях Міжнародного ендокринологічного товариства (International Endocrine Society) гіпоглікемію розглядають як важливе ускладнення лікування діабету, причому серед фармакологічних факторів найбільше значення мають інсулін та препарати, що стимулюють секрецію інсуліну, насамперед, похідні сульфонілсечовини.

Сучасний підхід до оцінки гіпоглікемії ґрунтується не лише на наявності клінічної симптоматики, але й на ступені зниження концентрації глюкози та потребі у сторонній допомозі. Уніфікація критеріїв має принципове значення для порівняння результатів клінічних досліджень та оцінки безпеки різних терапевтичних стратегій.

Відповідно до класифікації, прийнятої Міжнародною дослідницькою групою з вивчення гіпоглікемії (International Hypoglycaemia Study Group, IHSG) і надалі інтегрованої у стандарти ADA, виділяють три рівні гіпоглікемії. Гіпоглікемія 1-го рівня характеризується концентрацією глюкози <3,9 ммоль/л (<70 мг/дл) і ≥3,0 ммоль/л (≥54 мг/дл). Цей діапазон розглядається як попереджувальний, оскільки потребує уваги та залежно від клінічної ситуації корекції поведінки або терапії. Гіпоглікемія 2-го рівня визначається концентрацією глюкози <3,0 ммоль/л (<54 мг/дл) і вважається клінічно значущою. Саме цей поріг IHSG запропонувала використовувати як стандартизований критерій клінічно важливої гіпоглікемії в дослідженнях цукрознижувальних препаратів.

Гіпоглікемія 3-го рівня, або тяжка гіпоглікемія визначається не конкретним числовим значенням глюкози, а клінічним станом: це епізод із вираженими порушеннями когнітивних та/або фізичних функцій, для усунення якого необхідна допомога іншої особи. Таким чином, тяжкість гіпоглікемії не завжди прямо відповідає зафіксованій концентрації глюкози, що важливо під час ретроспективної оцінки небажаних реакцій.

Клінічні прояви гіпоглікемії формуються внаслідок поєднання нейрогенних і нейроглікопенічних механізмів. Активація симпатоадреналової системи зумовлює ранні вегетативні прояви, тоді як подальше зниження доступності глюкози для центральної нервової системи призводить до порушення когнітивних функцій і поведінкових реакцій. При цьому вираженість симптомів та концентрація глюкози, за якої вони виникають, можуть суттєво відрізнятися залежно від попереднього глікемічного контролю та частоти попередніх гіпоглікемічних епізодів.

За фізіологічних умов зниження концентрації глюкози запускає послідовність контррегуляторних реакцій, спрямованих на підтримання енергетичного забезпечення організму, насамперед, центральної нервової системи. Важливими складовими цієї відповіді є зменшення секреції інсуліну, активація секреції глюкагону та симпатоадреналової системи з підвищенням продукції катехоламінів. Сукупно ці процеси посилюють печінкову продукцію глюкози та обмежують її утилізацію інсулінозалежними тканинами.

При фармакотерапії ЦД2 гіпоглікемічний потенціал лікарського засобу істотно визначається ступенем залежності його фармакодинамічного ефекту від актуальної концентрації глюкози у крові. Найбільш виражений ризик характерний для інсулінових секретагогів, насамперед, похідних сульфонілсечовини. Зв’язування цих препаратів із субодиницею рецептора сульфонілсечовини 1 (sulfonylurea receptor 1, SUR1) АТФ-чутливих калієвих каналів (ATP-sensitive potassium channels, K_{ATP}-канали) плазматичної мембрани β-клітин підшлункової залози спричиняє закриття K_{ATP}-каналів, деполяризацію

клітинної мембрани, активацію потенціалзалежних Ca^{2+}-каналів і підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} з подальшим екзоцитозом інсуліновмісних гранул. Принципове клініко-фармакологічне значення цього механізму полягає в тому, що стимуляція секреції інсуліну може зберігатися поза межами фізіологічної глюкозозалежної регуляції β-клітини, зокрема при зниженні глікемії. Внаслідок цього похідні сульфонілсечовини характеризуються суттєво вищим ризиком медикаментозно-індукованої гіпоглікемії порівняно з препаратами, дія яких безпосередньо залежить від рівня глюкози.

Меглітиніди також реалізують інсулінотропний ефект через модуляцію K_{ATP}-каналів β-клітин, сформованих пороутворювальною субодиницею Kir6.2 та регуляторною субодиницею SUR1, хоча взаємодіють із SUR1 дещо інакше, ніж похідні сульфонілсечовини. Для них характерні швидкий початок і відносно коротка тривалість фармакологічної дії, що забезпечує переважне посилення ранньої постпрандіальної секреції інсуліну та зменшує тривалість надлишкової інсулінемії між прийомами їжі. У зв'язку з цим ризик пролонгованої гіпоглікемії для меглітинідів загалом нижчий, ніж для довгодіючих похідних сульфонілсечовини, проте повністю не усувається, оскільки їхній механізм дії також передбачає безпосередню фармакологічну стимуляцію секреції інсуліну.

Принципово інший профіль мають препарати, фармакодинамічний ефект яких не передбачає автономної стимуляції секреції інсуліну. Метформін переважно знижує продукцію глюкози печінкою та не стимулює безпосереднє вивільнення інсуліну. Інгібітори ДПП-4 модулюють інкретинову систему таким чином, що стимуляція секреції інсуліну значною мірою зберігає його глюкозозалежний характер. ІНЗКТГ-2 знижують глікемію шляхом збільшення екскреції глюкози нирками, а інгібітори α-глюкозидази шляхом уповільнення розщеплення та абсорбції вуглеводів у кишківнику. Тому при застосуванні цих препаратів як монотерапії або в комбінаціях без інсулінових секретагогів власний ризик гіпоглікемії є суттєво нижчим.

Водночас поняття низького ризику гіпоглікемії не слід ототожнювати з абсолютною відсутністю цього ризику. При комбінованій терапії профіль безпеки визначається не лише властивостями окремого препарату, а й усією схемою лікування, функціональним станом нирок і печінки, режимом харчування та іншими чинниками. Зокрема, при додаванні препарату з низьким власним гіпоглікемічним потенціалом до похідного сульфонілсечовини загальний ризик може залишатися клінічно значущим.

Основні патофізіологічні ланки медикаментозно-індукованої гіпоглікемії узагальнено на рис. 11.1.

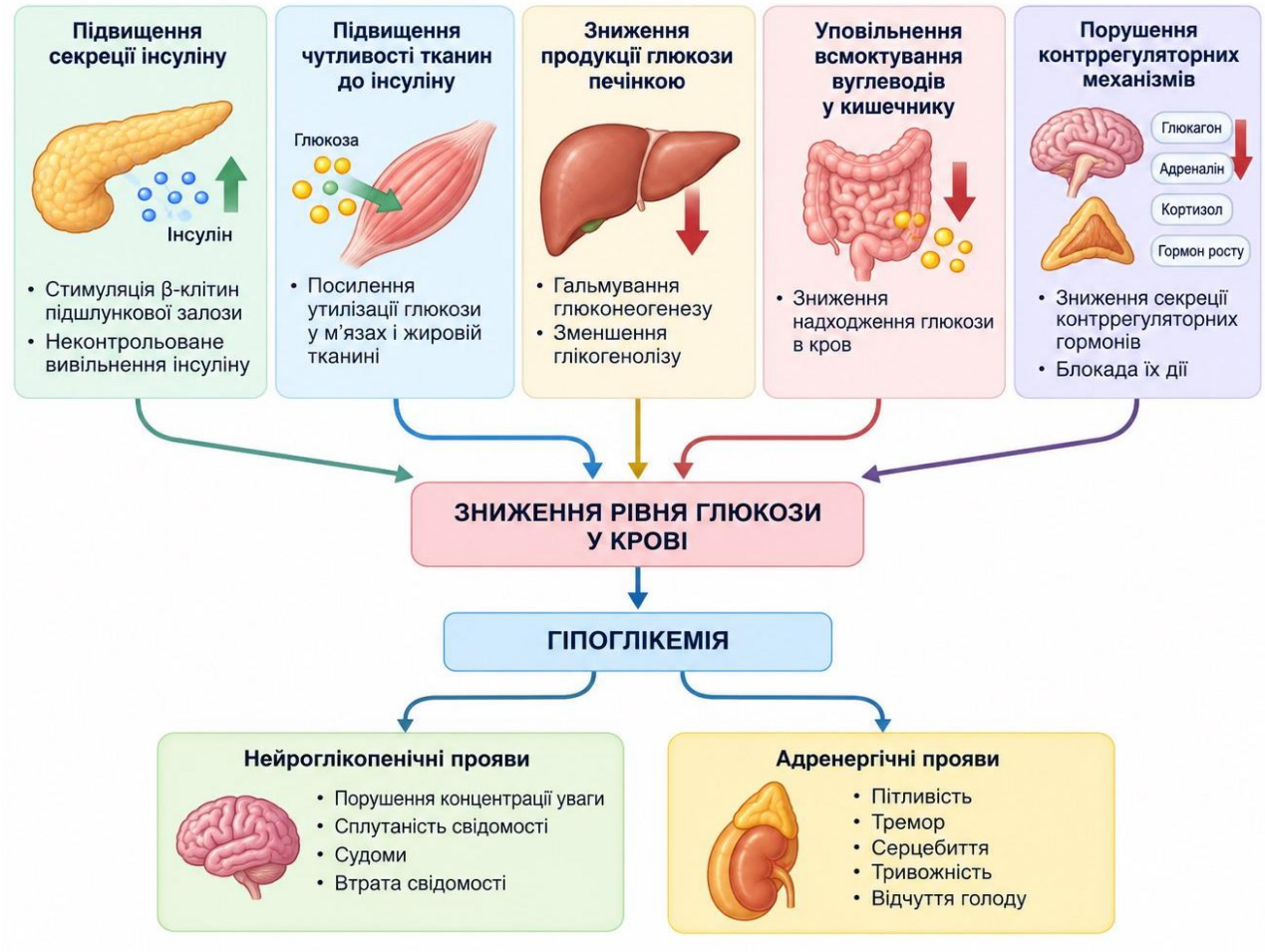


Рисунок 11.1. Основні патофізіологічні ланки медикаментозно-індукованої гіпоглікемії. Авторська схема, складена за літературними джерелами

Окремою патофізіологічною проблемою є повторні епізоди гіпоглікемії. Попередня гіпоглікемія може знижувати інтенсивність симпатоадреналової

відповіді на наступне падіння концентрації глюкози та зміщувати поріг появи нейрогенних симптомів у бік нижчих значень. Цей феномен перебуває в основі гіпоглікемія-асоційованої автономної недостатності і може формувати своєрідне хибне коло: попередня гіпоглікемія послаблює захисну контррегуляцію, що, своєю чергою, збільшує ймовірність наступного епізоду.

Порівняльний ризик гіпоглікемії при застосуванні пероральних цукрознижувальних препаратів. Найбільш переконливі дані щодо відмінностей гіпоглікемічного ризику між окремими класами препаратів отримані в рандомізованих порівняльних дослідженнях. Особливе значення має дослідження CAROLINA, у якому Rosenstock та співавтори безпосередньо порівнювали лінагліптин і глімепірид у 6033 пацієнтів із ЦД2 протягом медіани спостереження 6,3 року. Щонайменше один гіпоглікемічний епізод зареєстрований у 10,6% пацієнтів групи лінагліптину та у 37,7% групи глімепіриду, а відношення ризиків становило 0,23 (95% ДІ 0,21-0,26). Тяжка гіпоглікемія виникла відповідно у 0,3% та 2,2% учасників. Таким чином, за зіставної серцево-судинної безпеки двох стратегій застосування глімепіриду супроводжувалося принципово вищим гіпоглікемічним навантаженням, що відображає фундаментальні відмінності між глюкозонезалежною секретагенною дією похідних сульфонілсечовини та глюкозозалежною інкретиновою модуляцією.

Ці результати важливі не лише для порівняння двох конкретних молекул. Вони демонструють фундаментальне фармакодинамічне розходження між глюкозонезалежною стимуляцією секреції інсуліну похідними сульфонілсечовини та глюкозозалежною інкретиновою модуляцією при застосуванні інгібіторів ДПП-4. Водночас результати дослідження CAROLINA не слід автоматично екстраполювати на всі препарати в межах кожного класу без урахування їхніх фармакокінетичних особливостей, оскільки тривалість дії, шляхи елімінації та наявність активних метаболітів можуть модифікувати індивідуальний ризик.

Додаткові дані отримано в дослідженні порівняльної ефективності підходів до зниження глікемії при цукровому діабеті (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study, GRADE). Порівнювали варіанти терапії, доданої до метформіну. В аналізі Seaquist та співавторів симптоми, потенційно пов'язані з гіпоглікемією, протягом спостереження реєструвалися у 68,3% учасників, рандомізованих до глімепіриду, порівняно з 54,2% у групі інсуліну гларгіну, 32,4% - у групі ліраглутиду та 29,1% - у групі ситагліптину (p<0,001). Тяжка гіпоглікемія виникла відповідно у 1,3%, 0,8%, 0,5% і 0,3% учасників. Хоча дане дослідження включало не лише пероральні препарати, його результати є важливими для порівняльної оцінки гіпоглікемічного потенціалу фармакологічних класів. Кумулятивну частоту тяжкої гіпоглікемії залежно від призначеної терапії наведено на рис. 11.2.

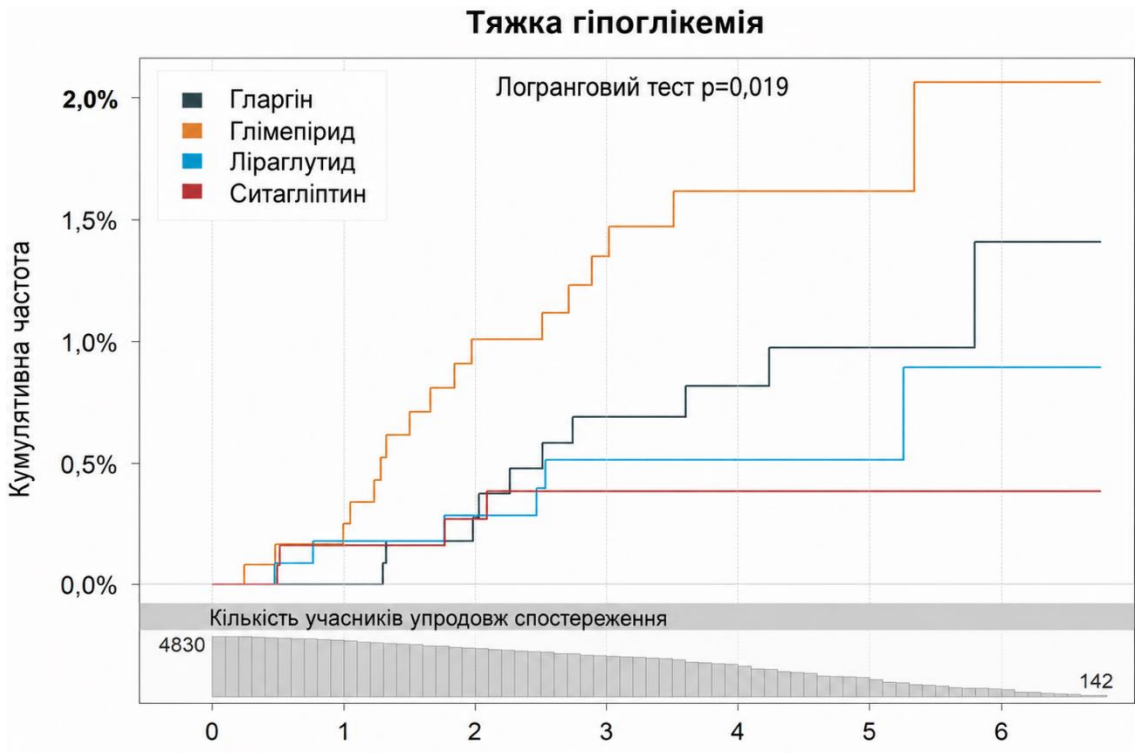


Рисунок 11.2. Кумулятивна частота тяжкої гіпоглікемії залежно від призначеної терапії в дослідженні GRADE. Україномовна адаптація за Seaquist ER et al. Ліцензія CC0

Таким чином, серед пероральних засобів найбільш виражений внутрішній ризик гіпоглікемії характерний для інсулінових секретагогів, насамперед, похідних сульфонілсечовини. Натомість метформін, інгібітори ДПП-4, НЗКТГ-2 та α-глюкозидази характеризуються низьким ризиком гіпоглікемії за відсутності одночасного застосування препаратів, здатних незалежно від рівня глюкози підвищувати концентрацію інсуліну. Саме ця відмінність є однією з причин, через які сучасні рекомендації включають ризик гіпоглікемії до основних критеріїв індивідуального вибору цукрознижувальної терапії.

Фактори ризику гіпоглікемії. Імовірність медикаментозно-індукованої гіпоглікемії визначається взаємодією фармакологічних властивостей препарату та клінічних характеристик пацієнта. До груп підвищеного ризику належать пацієнти, які отримують інсулін або інсулінові секретагоги, особи з порушенням функції нирок чи печінки, пацієнти старших вікових груп, особи з попередніми епізодами важкої гіпоглікемії, когнітивними порушеннями або зниженим усвідомленням гіпоглікемії.

Ниркова дисфункція є одним з ключових чинників, що модифікують безпеку цукрознижувальної фармакотерапії, оскільки одночасно впливає на фармакокінетичні параметри лікарських засобів і на ендогенні механізми підтримання глікемічного гомеостазу. Для препаратів або їхніх активних метаболітів, елімінація яких суттєво залежить від ниркового кліренсу, зниження швидкості клубочкової фільтрації може супроводжуватися підвищенням системної експозиції, пролонгацією фармакологічної дії та відповідно зростанням ризику кумуляції. Найбільше клінічне значення цей механізм має при застосуванні лікарських засобів із власним гіпоглікемічним потенціалом, оскільки в таких умовах підвищується ймовірність розвитку тривалих або рецидивуючих епізодів гіпоглікемії.

Важливими є також фактори, які порушують співвідношення між дією препарату та надходженням або продукцією глюкози: пропуск або значне відтермінування прийому їжі, суттєве зниження споживання вуглеводів, гострі

захворювання зі зменшенням харчування, зміна фізичної активності, а також одночасне застосування декількох цукрознижувальних засобів. Особливої уваги потребують ситуації, коли на тлі стабільної дози секретагогу відбувається швидка зміна ниркової функції, харчування або загального стану пацієнта.

Клінічне значення та профілактика гіпоглікемії. Клінічне значення гіпоглікемії визначається не лише гострими неврологічними проявами. Епідеміологічні дослідження та аналізи великих клінічних випробувань виявили стійкий зв’язок між тяжкими гіпоглікемічними епізодами та підвищеним ризиком серцево-судинних подій і смерті. Водночас причинна інтерпретація цього зв’язку залишається складною: тяжка гіпоглікемія може не лише безпосередньо сприяти розвитку несприятливих подій через симпатоадреналову активацію, зміни серцевої електрофізіології, гемодинаміки та гемостазу, але й виступати маркером загальної вразливості пацієнта, тяжкої коморбідності або функціонального погіршення. Тому асоціацію гіпоглікемії з серцево-судинною смертністю не слід трактувати як однозначно доведений прямий причинно-наслідковий зв’язок.

Профіль гіпоглікемічного ризику набуває принципового значення вже на етапі вибору фармакотерапії. Для пацієнтів із високою ймовірністю гіпоглікемічних подій клінічну перевагу мають препарати з низьким внутрішнім ризиком гіпоглікемії за умови відповідності іншим терапевтичним цілям. Безпека лікування додатково визначається функцією нирок і печінки, анамнезом попередніх гіпоглікемічних епізодів, режимом харчування та здатністю пацієнта своєчасно розпізнавати зниження глікемії.

Отже, гіпоглікемію доцільно розглядати не як універсальний клас-специфічний небажаний ефект усіх цукрознижувальних засобів, а як клінічно значуще ускладнення, ймовірність розвитку якого визначається сукупністю фармакодинамічних властивостей конкретного препарату, його фармакокінетичного профілю та індивідуальних характеристик пацієнта. Найвищий внутрішній гіпоглікемічний потенціал серед пероральних

цукрознижувальних препаратів притаманний інсуліновим секретагогам, для яких стимуляція секреції інсуліну може частково зберігатися поза межами фізіологічної глюкозозалежної регуляції. Водночас низька схильність до індукції гіпоглікемії, характерна для інших сучасних фармакологічних класів, не виключає її виникнення за умови комбінованої терапії, порушення функції нирок і печінки, нерегулярного харчування чи наявності інших клінічних факторів ризику. Таким чином, оцінка гіпоглікемічного ризику має здійснюватися не ізольовано на рівні фармакологічного класу, а в межах індивідуалізованого аналізу співвідношення очікуваної терапевтичної користі та потенційної небезпеки конкретної схеми лікування.

11.2. Метаболічні ускладнення

Метаболічні ускладнення фармакотерапії ЦД2 формують неоднорідну групу небажаних явищ, механізми яких безпосередньо пов'язані з фармакодинамічними та фармакокінетичними особливостями окремих класів цукрознижувальних препаратів. На відміну від гіпоглікемії, що насамперед, асоціюється з надмірним інсулінотропним ефектом, метаболічні порушення можуть бути наслідком зміни клітинного енергетичного обміну, кетогенезу, водно-електролітного балансу, нутрієнтного статусу або впливу лікарських засобів на масу тіла. В сучасних рекомендаціях профіль таких ефектів розглядається як один із чинників персоніфікованого вибору терапії поряд із глікемічною ефективністю та кардіоренальними властивостями препаратів.

Метформін-асоційований лактатацидоз. Одним із найбільш серйозних, хоча рідкісних метаболічних ускладнень терапії метформіном є метформін-асоційований лактатацидоз. Його розвиток не слід розглядати як звичайний дозозалежний небажаний ефект метформіну. В більшості клінічних випадків він виникає за наявності станів, що сприяють накопиченню препарату або незалежно підвищують продукцію лактату та порушують його утилізацію: гострого чи

вираженого хронічного зниження функції нирок, циркуляторного шоку, сепсису, гіпоксії, тяжкої печінкової дисфункції або критичного захворювання. Сучасні огляди акцентують увагу не стільки на токсичності метформіну як такої, скільки на взаємодії його фармакологічної дії з тяжким клінічним станом пацієнта.

Метформін пригнічує печінковий глюконеогенез, одним із субстратів якого є лактат, і впливає на мітохондріальний енергетичний метаболізм. За терапевтичних концентрацій ці ефекти не призводять до клінічно значущого накопичення лактату в більшості пацієнтів. Ситуація змінюється за різкого зменшення ниркового кліренсу метформіну, коли його системна експозиція зростає, особливо якщо одночасно існує тканинна гіпоперфузія або гіпоксія. Тому метформін-асоційований лактатацидоз доцільно розглядати як багатофакторне ускладнення, а не як наслідок одного ізольованого механізму.

Ключове практичне значення має функція нирок. Метформін не метаболізується печінкою в клінічно значущому обсязі й елімінується переважно нирками, тому зниження швидкості клубочкової фільтрації може спричиняти збільшення його експозиції. Разом із тим, сучасні дані суттєво змінили попереднє уявлення про необхідність надмірно широкого обмеження метформіну при ХХН. ADA 2026 допускає його застосування при стабільній функції нирок із відповідною адаптацією терапії залежно від рШКФ.

Додаткове підтвердження визначальної ролі ступеня ниркової дисфункції отримано у великому когортному дослідженні Lazarus та співавторів, що включало 75 413 пацієнтів з ЦД2 із медіаною спостереження 5,7 року. Застосування метформіну не асоціювалося зі статистично значущим підвищенням ризику госпіталізації з ацидозом при рШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м² (скориговане відношення ризиків (hazard ratio, HR) 1,16; 95% ДІ 0,95-1,41) або 30-44 мл/хв/1,73 м² (HR 1,09; 95% ДІ 0,83-1,44), тоді як при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² ризик був вищим (HR 2,07; 95% ДІ 1,33–3,22). Ці результати підтримують концепцію, згідно з якою небезпека терапії метформіном визначається не фактом

наявності ХХН як таким, а ступенем порушення ниркового кліренсу та клінічним контекстом.

Таким чином, ризик метформін-асоційованого лактатацидозу найбільшою мірою визначається ступенем порушення ниркового кліренсу та наявністю гострих станів, що супроводжуються гіпоксією, тканинною гіпоперфузією або швидким погіршенням функції нирок.

Кетоацидоз, асоційований з іНЗКТГ-2. Специфічним метаболічним ризиком іНЗКТГ-2 є діабетичний кетоацидоз (ДКА). Його абсолютна частота при ЦД2 лишається низькою, однак систематичні огляди та метааналізи великих досліджень підтверджують збільшення відносного ризику на тлі інгібіції НЗКТГ-2. Фармакологічна особливість НЗКТГ-2-асоційованого кетоацидозу полягає в тому, що вираженість гіперглікемії може бути меншою, ніж при класичному ДКА. Глюкозурія, спричинена блокадою НЗКТГ-2, обмежує підвищення концентрації глюкози у крові, хоча кетогенез при цьому може прогресувати. Це пояснює можливість розвитку так званого еуглікемічного або відносно еуглікемічного кетоацидозу, за якого відсутність значної гіперглікемії потенційно ускладнює своєчасне розпізнавання стану.

У патогенезі беруть участь зниження співвідношення інсулін/глюкагон, посилення ліполізу та утворення кетонових тіл, а також зміни їх ниркового метаболізму. Клінічно значущими провокуючими чинниками є гострі захворювання, тривале голодування або суттєве обмеження надходження вуглеводів, дегідратація, хірургічні втручання та стани відносного або абсолютного дефіциту інсуліну. Тому метаболічна безпека іНЗКТГ-2 значною мірою залежить від адекватної оцінки клінічного контексту їх застосування.

Кількісна оцінка цього сигналу безпеки представлена в систематичному огляді та метааналізі Colacci та співавторів. До аналізу включено сім рандомізованих досліджень із 42 375 учасниками; абсолютна частота ДКА серед пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2, становила лише 0,6-2,2 випадку на 1000 пацієнто-років, однак сукупний відносний ризик порівняно з плацебо або

активним контролем був підвищений приблизно у 2,5 раза (відносний ризик (relative risk, RR), становив 2,46; 95% ДІ 1,16–5,21). Отже, для НЗКТГ-2-асоційованого ДКА характерне поєднання низької абсолютної частоти з клінічно значущим збільшенням відносного ризику.

Показовими є дані дослідження DECLARE–TIMI 58: ДКА зареєстровано у 0,3% пацієнтів, які отримували дапагліфлозин порівняно з 0,1% у групі плацебо. Абсолютна різниця була невеликою, проте статистично значущою, що добре демонструє співвідношення між високою кардіоренальною користю класу та рідкісним, але потенційно тяжким специфічним ускладненням.

Таким чином, ризик кетоацидозу не нівелює терапевтичної цінності іНЗКТГ-2, однак його слід враховувати під час оцінки профілю безпеки цього класу.

Основні механізми та провокуючі чинники НЗКТГ-2-асоційованого кетоацидозу узагальнені на рис. 11.3.

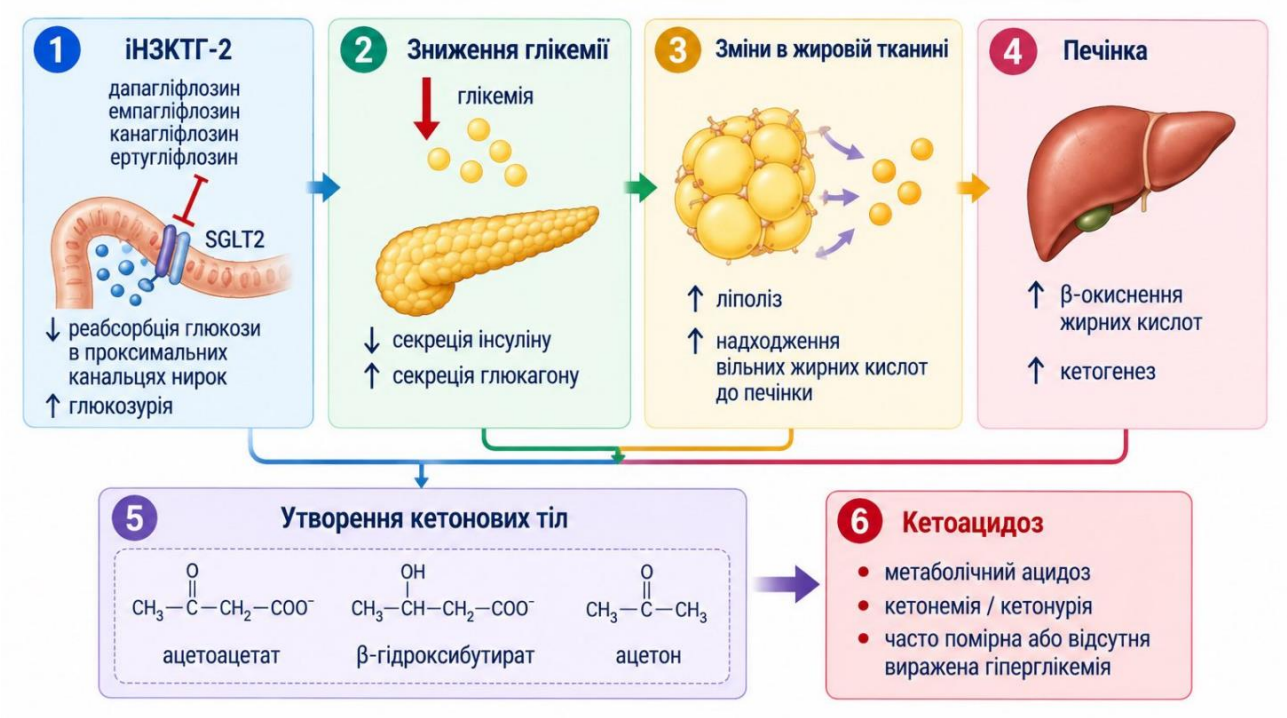


Рисунок 11.3. Патогенетичні механізми та основні провокуючі чинники кетоацидозу, асоційованого з іНЗКТГ-2. Авторська схема, сформована на основі літературних даних

Вплив фармакотерапії на масу тіла. Вплив на масу тіла є важливою складовою метаболічного профілю цукрознижувальних препаратів. Для пацієнтів із ЦД2 це має подвійне значення, оскільки надлишкова маса тіла та ожиріння не лише часто супроводжують захворювання, а й поглиблюють ІР та загальний кардіометаболічний ризик. Саме тому в сучасних алгоритмах масу тіла розглядають як самостійну терапевтичну ціль.

Найбільш виражена тенденція до збільшення маси тіла серед пероральних препаратів характерна для похідних сульфонілсечовини та тіазолідиндіонів. Для похідних сульфонілсечовини цьому сприяють анаболічний ефект підвищених концентрацій інсуліну та поведінкові зміни, пов'язані з профілактикою або корекцією гіпоглікемії. Тіазолідиндіони можуть збільшувати масу тіла через поєднання зміни розподілу жирової тканини та затримки рідини.

Метформін має переважно нейтральний або помірно сприятливий вплив на масу тіла, інгібітори ДПП-4 розглядаються як вагонейтральні, тоді як іНЗКТГ-2 асоціюються з помірним її зменшенням внаслідок постійної втрати глюкози із сечею. Мережевий метааналіз Tsapas та співавторів, який охопив 424 дослідження та понад 276 тис. пацієнтів, підтвердив суттєві міжкласові відмінності у впливі цукрознижувальної терапії на масу тіла.

Порушення водно-об'ємного гомеостазу. ІНЗКТГ-2, блокуючи реабсорбцію глюкози та натрію у проксимальних канальцях, спричиняють глюкозурію, осмотичний діурез і помірний натрійурез. Ці ефекти є частиною механізмів їхньої кардіоренальної користі, проте одночасно можуть сприяти зменшенню внутрішньосудинного об’єму, особливо для пацієнтів із початковою схильністю до дегідратації.

Клінічна значущість цього механізму зростає щодо літніх пацієнтів, осіб із низьким артеріальним тиском при одночасному застосуванні діуретиків та в умовах гострих захворювань із зниженням споживання рідини. Наслідками можуть бути симптоматична гіпотензія, запаморочення та транзиторні зміни функції нирок. Тому оцінка об’ємного статусу є важливим компонентом

безпечного застосування препаратів цього класу. У метааналізі 57 рандомізованих досліджень Rong та співавторів застосування іНЗКТГ-2 асоціювалося з помірним підвищенням ризику гіповолемічних подій (RR 1,12; 95% ДІ 1,02–1,22).

Водночас осмотичний діурез не слід ототожнювати з нефротоксичністю. Сукупний аналіз рандомізованих досліджень демонструє, що тривале застосування іНЗКТГ-2 не підвищує, а загалом знижує ризик гострого ураження нирок.

Дефіцит вітаміну B12 при застосуванні метформіну. Тривала терапія метформіном асоціюється зі зниженням концентрації вітаміну B_{12}, а ризик цього ефекту зростає зі збільшенням тривалості лікування та кумулятивної дози препарату. У багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні de Jager та співавторів 390 пацієнтів із ЦД2 спостерігали протягом 4,3 року. Тривале застосування метформіну супроводжувалося прогресуючим зниженням концентрації вітаміну B_{12} і збільшенням абсолютного ризику його біохімічного дефіциту порівняно з плацебо.

Довготривалий характер цієї асоціації підтверджено у дослідженні віддалених результатів Програми профілактики цукрового діабету (Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS). За даними Aroda та співавторів, через 5 років низькі концентрації B_{12} спостерігалися у 4,3% учасників групи метформіну проти 2,3% у групі плацебо, а сукупна частота низьких і пограничних низьких концентрацій становила 19,1% проти 9,5%. Кожний додатковий рік експозиції метформіну асоціювався зі збільшенням шансів розвитку дефіциту B_{12} приблизно на 13% (відношення шансів (odds ratio, OR) становило 1,13; 95% ДІ 1,06–1,20).

Ці результати узгоджуються з метааналізом Kakarlapudi та співавторів, у якому частота дефіциту B_{12} становила 23,16% серед пацієнтів, які отримували метформін, проти 17,4% у контрольних групах (OR 2,95; 95% ДІ 2,18–4,00). Водночас цей метааналіз переважно включав спостережні дослідження, тому для

обґрунтування причинного зв’язку пріоритетними залишаються рандомізовані та довготривалі проспективні дані.

Механізм є багатофакторним і остаточно не зведений до одного процесу. Обговорюються зміни кальцієзалежної абсорбції комплексу «вітамін B_{12}-внутрішній фактор» у термінальному відділі клубової кишки, вплив на моторику та мікробіоту кишківника, а також інші зміни гастроінтестинальної абсорбції.

Клінічне значення дефіциту B_{12} особливо важливе через можливість розвитку мегалобластної анемії та неврологічних порушень. Останні можуть частково перекриватися з проявами діабетичної полінейропатії, що створює ризик помилкового трактування симптомів виключно як ускладнення ЦД2. Отже, за тривалого застосування метформіну, особливо за наявності анемії, нейропатичних симптомів або додаткових факторів ризику дефіциту, доцільною є оцінка статусу вітаміну B_{12}.

У цілому метаболічні ускладнення пероральної цукрознижувальної терапії характеризуються високою клас-специфічністю. Це дозволяє значною мірою прогнозувати ризик ще до початку лікування та мінімізувати його шляхом правильного вибору препарату й моніторингу клінічно значущих показників.

11.3. Вплив на серцево-судинну систему

Оцінка серцево-судинної безпеки на сьогодні є одним із базових компонентів клініко-фармакологічної характеристики цукрознижувальних препаратів. Якщо впродовж тривалого часу домінуючою парадигмою лікування ЦД2 був переважно глюкозоцентрований підхід, за якого основним критерієм ефективності вважалося зниження рівня HbA1c, то сучасна доказова база суттєво розширила уявлення про терапевтичну цінність антидіабетичних засобів. Накопичення результатів великих досліджень серцево-судинних наслідків продемонструвало, що препарати з подібною цукрознижувальною ефективністю можуть принципово відрізнятися за впливом на серцево-судинний прогноз, зокрема щодо частоти основних несприятливих серцево-судинних подій (major

adverse cardiovascular events, MACE), ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності, а також серцево-судинної та загальної смертності.

У зв'язку з цим сучасна оцінка цукрознижувального препарату не може обмежуватися лише його здатністю коригувати глікемію. Вона має включати аналіз його впливу на клінічно значущі серцево-судинні кінцеві точки, особливо для пацієнтів із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням, серцевою недостатністю або високим кардіоваскулярним ризиком. Саме такий підхід дозволив перейти від концепції суто метаболічного контролю до моделі стратифікованої фармакотерапії, в межах якої препарат розглядається не лише як засіб зниження глікемії, але й як інструмент модифікації довгострокового кардіометаболічного прогнозу. Тому серцево-судинний профіль лікарського засобу нині слід трактувати не як додаткову характеристику, а як один із визначальних критеріїв його раціонального вибору в структурі сучасного лікування ЦД2.

Серцево-судинна безпека як критерій оцінки фармакотерапії. Дослідження серцево-судинних наслідків показали, що різні класи цукрознижувальних препаратів можуть мати подібний глікемічний ефект, але принципово відрізнятися за впливом на серцево-судинні події. Це особливо важливо для пацієнтів із уже наявним АССЗ, серцевою недостатністю або високим серцево-судинним ризиком.

Інгібітори ДПП-4 у дослідженнях серцево-судинних наслідків загалом продемонстрували нейтральність щодо атеросклеротичних подій, тобто підтвердили серцево-судинну безпеку без переконливого зниження MACE як класового ефекту. ІНЗКТГ-2 навпаки стали прикладом переходу від простого підтвердження безпеки до демонстрації органопротективної ефективності, особливо щодо серцевої недостатності та ниркових подій.

СН і клас-специфічні ризики. Тіазолідиндіони є найбільш показовим прикладом класу, в якому поліпшення чутливості до інсуліну поєднується з небажаними гемодинамічними ефектами. Активація PPAR-γ сприяє затримці

натрію та води, збільшенню об'єму плазми й появі периферійних набряків. У пацієнтів зі схильністю до серцевої недостатності це може провокувати або погіршувати декомпенсацію. Результати проспективного клінічного дослідження піоглітазону щодо макросудинних подій продемонстрували складний профіль піоглітазону: потенційно сприятливий вплив на частину макросудинних подій поєднувався зі збільшенням частоти серцевої недостатності.

Принципово інша ситуація спостерігається для інгібіторів ДПП-4. Загалом клас характеризується нейтральним впливом на MACE, однак результати SAVOR–TIMI 53 продемонстрували важливу молекулоспецифічну особливість саксагліптину: госпіталізація з приводу серцевої недостатності виникала у 3,5% пацієнтів групи саксагліптину порівняно з 2,8% у групі плацебо; відношення ризиків (HR) становило 1,27 (95% ДІ 1,07–1,51). Це важливий приклад того, чому безпеку окремої молекули не завжди коректно екстраполювати на весь фармакологічний клас.

Для іНЗКТГ-2 спостерігається протилежна закономірність. У EMPA-REG OUTCOME емпагліфлозин у пацієнтів з ЦД2 та високим серцево-судинним ризиком знижував частоту госпіталізації з приводу серцевої недостатності; одночасно було продемонстровано зменшення серцево-судинної та загальної смертності.

У DECLARE–TIMI 58 дапагліфлозин не зменшував MACE статистично значною мірою в загальній досліджуваній популяції, проте знижував комбіновану частоту серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності переважно за рахунок зменшення госпіталізацій. Це підкреслює необхідність розрізняти антиатеросклеротичні та гемодинамічно-кардіоренальні ефекти цукрознижувальної терапії.

Вплив цукрознижувальної терапії на атеросклеротичний серцево-судинний ризик. Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (АССЗ) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності пацієнтів

із ЦД2, що зумовлює особливе значення оцінки впливу цукрознижувальної терапії на частоту інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та серцево-судинної смертності. Результати досліджень серцево-судинних наслідків продемонстрували, що досягнення порівняльного глікемічного контролю різними фармакологічними засобами не обов'язково супроводжується еквівалентним впливом на атеротромботичний ризик. У зв'язку з цим профіль серцево-судинної безпеки та можливість модифікації основних MACE стали самостійними критеріями клініко-фармакологічної оцінки антигіперглікемічних препаратів.

Для інгібіторів ДПП-4 результати великих рандомізованих досліджень загалом свідчать про серцево-судинну нейтральність цього класу щодо атеросклеротичних подій. Так, у дослідженні TECOS застосування ситагліптину не асоціювалося зі збільшенням частоти комбінованої серцево-судинної кінцевої точки порівняно з плацебо. Аналогічно у дослідженні CAROLINA лінагліптин продемонстрував не меншу серцево-судинну безпеку порівняно з глімепіридом щодо комбінованої частоти серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту протягом тривалого періоду спостереження. Разом із тим, відсутність достовірного зниження MACE у цих дослідженнях свідчить про те, що для інгібіторів ДПП-4 доведена переважно серцево-судинна безпека, а не виражений антиатеросклеротичний або кардіопротективний ефект.

Особливе місце серед пероральних цукрознижувальних засобів посідає пероральний арГПП-1 семаглутид, для якого послідовність досліджень PIONEER 6 і SOUL демонструє принципову відмінність між підтвердженням серцево-судинної безпеки та доказом серцево-судинної ефективності. У дослідженні PIONEER 6 Husain та співавторів у 3183 пацієнтів високого серцево-судинного ризику показали не меншу серцево-судинну безпеку перорального семаглутиду порівняно з плацебо: трьохкомпонентна комбінована кінцева точка MACE, що включала серцево-судинну смерть, нефатальний інфаркт міокарда та нефатальний інсульт, виникла у 3,8% та 4,8% учасників відповідно (HR 0,79; 95%

ДІ 0,57–1,11; p<0,001 для підтвердження того, що пероральний семаглутид не поступався плацебо за серцево-судинною безпекою). При цьому дослідження не мало достатньої статистичної потужності для достовірного підтвердження переваги щодо MACE.

Принципово нові докази отримані у дослідженні SOUL, опублікованому McGuire та співавторами у 2025 році. У 9650 пацієнтів із ЦД2 та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням, ХХН або їх поєднанням пероральний семаглутид у дозі до 14 мг/добу знижував частоту трьохкомпонентної комбінованої кінцевої точки MACE з 13,8% до 12,0% протягом медіани спостереження 49,5 місяця (HR 0,86; 95% ДІ 0,77–0,96; p=0,006), що відповідало відносному зниженню ризику на 14%. Таким чином, якщо PIONEER 6, насамперед, виключив надлишковий серцево-судинний ризик, то SOUL безпосередньо продемонстрував серцево-судинну ефективність перорального семаглутиду щодо MACE.

Більш складний профіль характерний для інгібіторів іНЗКТГ-2. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME емпагліфлозин продемонстрував статистично значуще зниження частоти первинної комбінованої серцево-судинної кінцевої точки порівняно з плацебо: 10,5% проти 12,1% відповідно. Найбільш вираженим компонентом отриманого ефекту було зменшення серцево-судинної смертності, тоді як вплив на частоту нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту був менше вираженим. Ця особливість має принципове значення для інтерпретації результатів: серцево-судинна користь іНЗКТГ-2 не може бути пояснена виключно прямою антиатеросклеротичною дією і значною мірою пов’язана з гемодинамічними, метаболічними та кардіоренальними механізмами.

Подібну закономірність продемонстровано у дослідженні DECLARE–TIMI 58. Дапагліфлозин у широкій популяції пацієнтів із ЦД2 не забезпечував статистично значущого зменшення частоти MACE порівняно з плацебо, проте достовірно знижував комбінований ризик серцево-судинної смерті або

госпіталізації з приводу серцевої недостатності переважно за рахунок зменшення частоти останньої. Таким чином, результати досліджень окремих представників класу іНЗКТГ-2 підкреслюють необхідність диференційованої оцінки їхнього впливу на атеросклеротичні та неатеросклеротичні компоненти серцево-судинного ризику.

Отже, поняття серцево-судинної ефективності цукрознижувальних препаратів не слід ототожнювати виключно зі зменшенням частоти MACE. Для коректної клініко-фармакологічної інтерпретації необхідно окремо аналізувати вплив препарату на атеротромботичні події, серцево-судинну смертність і ризик серцевої недостатності. Такий підхід дозволяє розмежувати препарати, для яких підтверджена переважна відсутність надлишкового серцево-судинного ризику, і засоби, здатні забезпечувати додаткову прогностичну користь, що виходить за межі їх безпосереднього цукрознижувального ефекту.

Клініко-фармакологічне значення серцево-судинного профілю. Таким чином, наявність серцево-судинної патології здатна змінювати пріоритетність цукрознижувальної фармакотерапії незалежно від початкового HbA1c. Сучасні рекомендації ADA розглядають доведену серцево-судинну користь препарату як окремий компонент оцінки фармакотерапії для пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або серцевою недостатністю.

Водночас важливо підкреслити саме безпековий аспект: тіазолідиндіони потребують особливої уваги за наявності ризику серцевої недостатності; для саксагліптину необхідно враховувати виявлений сигнал підвищення ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності; інсулінові секретагоги потребують оцінки опосередкованого серцево-судинного ризику через гіпоглікемію; іНЗКТГ-2 мають принципово інший кардіоренальний профіль.

11.4. Вплив на нирки

Нирки посідають принципове місце у клінічній фармакології цукрознижувальних препаратів, оскільки одночасно виступають органом-

мішенню діабетичного ураження та одним із ключових органів елімінації низки антигіперглікемічних засобів і їхніх метаболітів. Відповідно порушення функціонального стану нирок може модифікувати системну експозицію лікарських засобів, їхній період напіввиведення, ризик кумуляції та частоту дозозалежних небажаних реакцій, а також впливати на вираженість і передбачуваність цукрознижувального ефекту. Особливого клінічного значення ці зміни набувають для препаратів, фармакокінетика яких істотно залежить від ниркового кліренсу, а також для засобів із потенціалом індукції гіпоглікемії.

Водночас сучасна концепція ведення пацієнтів із ЦД2 та ХХН суттєво відрізняється від попередньої переважно рестриктивної моделі, за якої зниження функції нирок розглядалося, насамперед, як фактор, що обмежує можливості фармакотерапії. Накопичення результатів великих рандомізованих досліджень продемонструвало, що окремі класи антигіперглікемічних засобів, передусім іНЗКТГ-2), реалізують клінічно значущі нефропротекторні ефекти, що виходять за межі безпосереднього контролю глікемії. Їх застосування асоціюється зі сповільненням темпів зниження рШКФ, зменшенням ризику прогресування ХХН та розвитку термінальної ниркової недостатності, що зумовило інтеграцію цього класу препаратів у сучасні стратегії кардіоренальної протекції.

Тому оцінка впливу цукрознижувальної терапії на нирки має здійснюватися не лише з позицій потенційної нефротоксичності або необхідності корекції дозування, а й у ширшому контексті співвідношення фармакокінетичної безпеки, ризику небажаних реакцій і довгострокового нефропротективного потенціалу конкретного препарату.

Функція нирок та експозиція цукрознижувальних препаратів. Зниження рШКФ може збільшувати системну експозицію препаратів, що елімінуються нирками в незмінному вигляді, або їх активних метаболітів. Клінічні наслідки залежать не лише від ступеня накопичення, а й від фармакодинаміки конкретного препарату. Для засобу з низьким власним

ризиком гіпоглікемії збільшення експозиції може не мати таких наслідків, як для інсулінового секретагогу.

Метформін є класичним прикладом препарату, для якого ниркова функція визначає безпечність застосування через вплив на його кліренс. Препарат не є нефротоксичним у традиційному розумінні: проблема полягає не в безпосередньому пошкодженні нефрона, а в можливості накопичення при істотному зменшенні елімінації та відповідному підвищенні ризику лактатацидозу.

Похідні сульфонілсечовини є іншою важливою групою сполук. Залежно від конкретної молекули ниркова дисфункція може призводити до накопичення препарату або його активних метаболітів і збільшення тривалості інсулінотропної дії. Клінічним результатом стає, насамперед, підвищення ризику тривалої або рецидивуючої гіпоглікемії. Саме тому оцінка ниркової функції є необхідною не лише для дозування, а й для вибору представника класу.

ІНЗКТГ-2: початкове зниження рШКФ і довготривала нефропротекція. Після початку терапії іНЗКТГ-2 нерідко спостерігається помірне раннє зниження рШКФ, яке відображає, насамперед, гемодинамічну перебудову клубочкової фільтрації. Збільшення доставки хлориду натрію до ділянки щільної плями відновлює тубулогломерулярний зворотний зв’язок, сприяє зменшенню внутрішньоклубочкового тиску та корекції гіперфільтрації. За відсутності інших ознак гострого ураження нирок таке початкове зниження рШКФ не слід трактувати як прояв нефротоксичності; надалі для іНЗКТГ-2 характерне сповільнення довгострокового темпу втрати функції нирок.

Механізми впливу іНЗКТГ-2 на тубулогломерулярний зворотний зв’язок і внутрішньоклубочкову гемодинаміку наведено на рис. 11.4.

Переконливість нефропротективного ефекту іНЗКТГ-2 підтверджена послідовністю спеціально спланованих досліджень впливу на ниркові функції. У CREDENCE Perkovic та співавторів у 4401 пацієнта з ЦД2 і ХХН канагліфлозин знижував ризик первинної комбінованої нирково-серцево-судинної кінцевої

точки на 30% (HR 0,70; 95% ДІ 0,59–0,82), а ризик нирково-специфічної комбінованої точки - на 34% (HR 0,66; 95% ДІ 0,53–0,81). У DAPA-CKD Heerspink та співавтори показали зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки на 39% (HR 0,61; 95% ДІ 0,51–0,72), причому ефект дапагліфлозину спостерігався у пацієнтів із ХХН як за наявності, так і за відсутності ЦД2. Аналогічно у EMPA-KIDNEY серед 6609 пацієнтів із широким спектром ХХН прогресування хвороби нирок або серцево-судинна смерть виникли у 13,1% пацієнтів групи емпагліфлозину та 16,9% групи плацебо (HR 0,72; 95% ДІ 0,64–0,82), причому результати були узгодженими незалежно від наявності діабету.

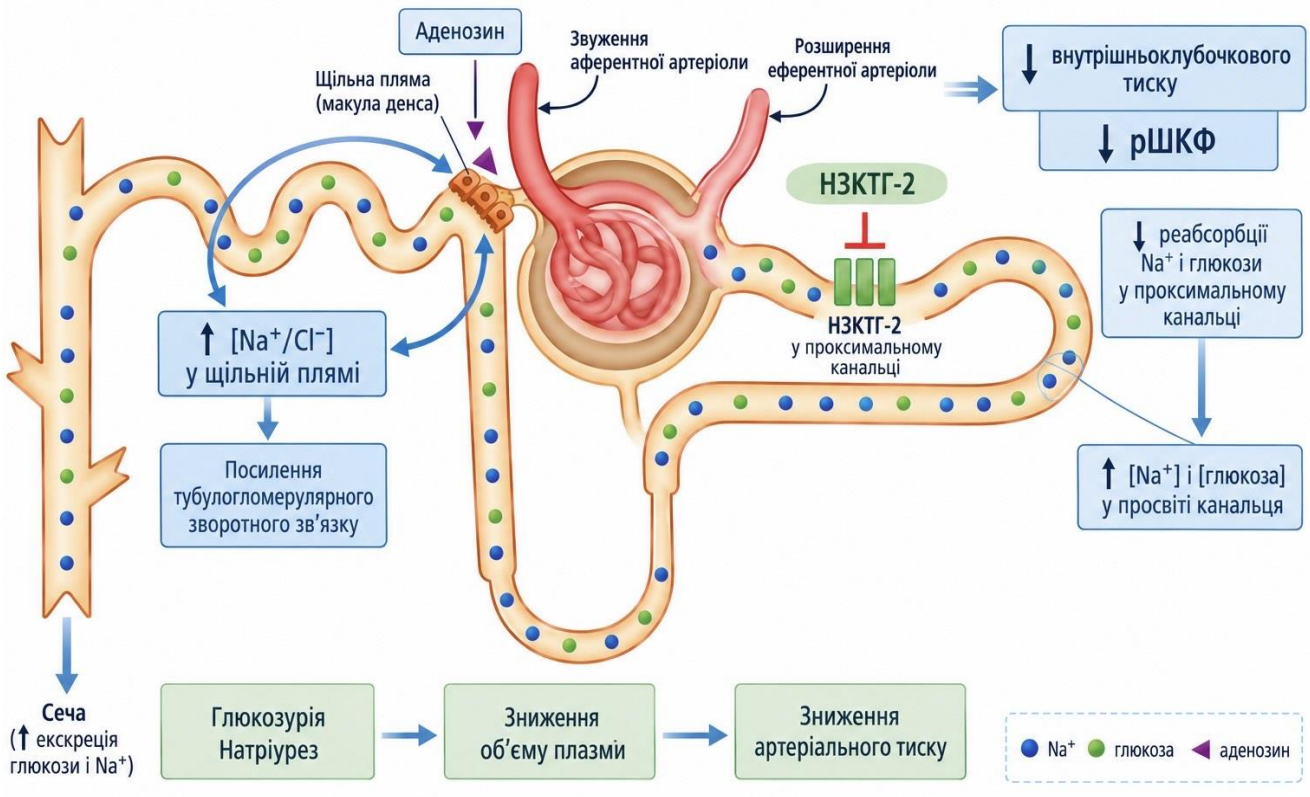


Рисунок 11.4. Вплив іНЗКТГ-2 на тубулогломерулярний зворотний зв'язок і внутрішньоклубочкову гемодинаміку

Примітка. Україномовна графічна адаптація за Upadhyay A., внесено зміни до текстових позначень. Ліцензія CC BY 4.0.

Сукупність цих даних має принципове механічне значення: збереження нефропротективного ефекту в осіб без ЦД2 та за рівнів рШКФ, при яких глюкозуричний ефект іНЗКТГ-2 стає менш вираженим, свідчить, що органопротекція не може бути пояснена лише покращенням глікемічного контролю.

Водночас сучасні механістичні концепції не зводять нефропротекцію іНЗКТГ-2 виключно до відновлення тубулогломерулярного зворотного зв'язку; додатковий внесок можуть мати оптимізація енергетичного метаболізму нефрона, модифікація аутофагії та клітинного гомеостазу, зменшення симпатичної гіперактивності й покращення мікроваскулярної функції.

Інгібітори ДПП-4 та ниркова функція. Для інгібіторів ДПП-4 характерна виражена внутрішньокласова гетерогенність фармакокінетичних профілів, насамперед, щодо шляхів елімінації та ступеня залежності системної експозиції від функціонального стану нирок. Для більшості представників класу зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації супроводжується зменшенням ниркового кліренсу та потенційним підвищенням плазмової експозиції, що обґрунтовує необхідність корекції режиму дозування при вираженому порушенні функції нирок. Важливим винятком є лінагліптин, елімінація якого відбувається переважно нениркoвим шляхом, внаслідок чого його фармакокінетика значно меншою мірою залежить від рШКФ. Таким чином, навіть у межах одного фармакологічного класу ступінь залежності безпеки та дозування від функції нирок може істотно відрізнятися між окремими молекулами.

Клінічне підтвердження ниркової безпеки лінагліптину отримане в дослідженні CARMELINA, до якого Rosenstock та співавтори включили 6979 пацієнтів із ЦД2 та високим серцево-судинним і нирковим ризиком. Протягом медіани спостереження 2,2 року частота вторинної комбінованої ниркової кінцевої точки не відрізнялася між лінагліптином і плацебо: 9,4% проти 8,8% відповідно (HR 1,04; 95% ДІ 0,89–1,22). Водночас у пошуковому аналізі

прогресування альбумінурії реєстрували рідше при застосуванні лінагліптину: 35,3% проти 38,5% (HR 0,86; 95% ДІ 0,78–0,95).

Результати CARMELINA підтверджують ниркову безпеку лінагліптину у високоризиковій популяції, однак не дають підстав прирівнювати зменшення прогресування альбумінурії до доведеного нефропротективного ефекту щодо твердих ниркових кінцевих точок.

Ця внутрішньокласова фармакокінетична варіабельність має безпосереднє клінічне значення для пацієнтів із хронічною хворобою нирок, особливо за умови поліпрагмазії та динамічних змін рШКФ. Відтак вибір інгібітора ДПП-4 доцільно здійснювати не лише на рівні фармакологічного класу, але й з урахуванням індивідуального профілю конкретного препарату, зокрема частки ниркової елімінації, необхідності корекції дози, потенціалу кумуляції та супутніх клінічних факторів, здатних модифікувати його експозицію й безпеку.

Моніторинг ниркової безпеки. Безпечна фармакотерапія передбачає оцінку рШКФ до початку застосування препаратів, для яких функція нирок визначає дозування або можливість призначення з подальшим повторним контролем із частотою, що відповідає ступеню ХХН та клінічній ситуації. У пацієнтів з ЦД2 оцінка ниркового ризику не повинна обмежуватися рШКФ: альбумінурія є незалежним маркером прогресування ХХН і серцево-судинного ризику.

Попри здатність іНЗКТГ-2 зменшувати внутрішньосудинний об’єм, результати рандомізованих досліджень не свідчать про підвищення загального ризику гострого ураження нирок. У метааналізі Menne та співаворів, який охопив 112 рандомізованих досліджень, іНЗКТГ-2 знижували ймовірність гострого ураження нирок будь-якої тяжкості (OR 0,75; 95% ДІ 0,66–0,84) та серйозних подій гострого ураження нирок (OR 0,64; 95% ДІ 0,53–0,78), хоча події, пов’язані з гіповолемією, реєструвалися частіше (OR 1,20; 95% ДІ 1,10–1,31). Таким чином, гемодинамічні ефекти інгібування НЗКТГ-2 та клінічно значуще гостре ураження нирок не слід розглядати як еквівалентні явища.

Важливе значення має також повторна оцінка терапії за гострої зміни клінічного стану. Стабільна доза препарату, яка була безпечною за стабільної функції нирок, може стати надмірною при гострому погіршенні ниркової перфузії, дегідратації або гострому ураженні нирок.

Ниркова безпека цукрознижувальної фармакотерапії визначається балансом між ризиком накопичення окремих препаратів, гемодинамічними ефектами та для деяких класів доведеною нефропротекцією. Відмінність між цими механізмами є принципово важливою для коректної клініко-фармакологічної оцінки.

11.5. Взаємодії лікарських засобів

Проблема лікарських взаємодій при ЦД2 має особливе клінічне значення у зв'язку з високим поширенням мультиморбідності та закономірним формуванням багатокомпонентних схем фармакотерапії. Поряд із цукрознижувальними препаратами пацієнти часто отримують антигіпертензивні, гіполіпідемічні, антитромботичні засоби, діуретики та інші препарати, необхідні для корекції супутніх серцево-судинних, ниркових і метаболічних порушень. За таких умов потенціал міжлікарської взаємодії визначається не лише кількістю одночасно призначених лікарських засобів, а й їхньою здатністю впливати на спільні ферментні системи, мембранні транспортери, ниркову екскрецію та фармакодинамічні ланки регуляції глікемії.

З клініко-фармакологічних позицій наслідки взаємодій можуть реалізовуватися через зміну системної експозиції гіпоглікемічного препарату, тривалості його циркуляції або концентрації активних метаболітів, а також через потенціювання або антагонізм фармакологічних ефектів без істотної зміни фармакокінетики. У першому випадку йдеться переважно про фармакокінетичні взаємодії, в другому - про фармакодинамічні. Однак у реальній клінічній практиці ці механізми нерідко поєднуються, а клінічний наслідок додатково

модифікується віком пацієнта, функціональним станом нирок і печінки, характером харчування та загальним метаболічним резервом.

Характер і клінічна значущість взаємодій суттєво відрізняються між окремими класами пероральних цукрознижувальних препаратів. Найбільший потенціал фармакокінетичних взаємодій традиційно притаманний засобам, біотрансформація яких залежить від ізоферментів цитохрому Р450, насамперед, похідним сульфонілсечовини, меглітинідам і частково тіазолідиндіонам. Натомість метформін практично не зазнає метаболічної трансформації, однак є субстратом низки мембранних транспортерів, тому його взаємодії реалізуються за принципово іншим механізмом. Більшість інгібіторів ДПП-4 та іНЗКТГ-2 характеризується відносно низьким потенціалом клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, хоча всередині цих класів існують важливі молекулоспецифічні відмінності.

Фармакокінетичні взаємодії. Фармакокінетичні взаємодії можуть реалізовуватися на різних етапах руху лікарського засобу в організмі - від кишкової абсорбції та печінкового захоплення до біотрансформації й ниркової екскреції. Для пероральних цукрознижувальних препаратів найбільше практичне значення мають зміни активності ферментів системи цитохрому Р450 та мембранних транспортерів, оскільки їх пригнічення або індукція можуть суттєво змінювати площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC), максимальну плазмову концентрацію, період напіввиведення та, зрештою, вираженість фармакологічного ефекту.

Клінічне значення таких взаємодій підтверджується фармакоепідеміологічними даними. У дослідженні Parekh та співавторів серед літніх пацієнтів, які отримували гліпізид або глібурид, призначення окремих антибактеріальних препаратів асоціювалося зі значним збільшенням ризику звернення до відділення невідкладної допомоги або госпіталізації з приводу гіпоглікемії протягом наступних 14 днів. Порівняно з антибактеріальними засобами без встановленого потенціалу такої взаємодії скориговане OR

становило 3,96 (95% ДІ 2,42–6,49) для кларитроміцину, 2,60 (2,18–3,10) для левофлоксацину та 2,56 (2,12–3,10) для триметоприму/сульфаметоксазолу. Оскільки механізми цих взаємодій неоднорідні й не обмежуються лише пригніченням одного CYP-ізоферменту, наведені дані доцільно інтерпретувати як клінічний приклад сумарного впливу фармакокінетичних і фармакодинамічних факторів, а не як доказ єдиного механізму.

Біотрансформація багатьох похідних сульфонілсечовини значною мірою залежить від CYP2C9, тоді як у метаболізмі окремих меглітинідів і тіазолідиндіонів беруть участь CYP2C8, CYP3A4 та інші ізоферменти. Тому одночасне застосування потужного інгібітора відповідної метаболічної системи може зменшувати кліренс препарату, підвищувати його системну експозицію та пролонгувати фармакологічну дію. Для інсулінових секретагогів кінцевим клінічно значущим наслідком такого процесу є, насамперед, підвищення ризику тривалої або рецидивуючої гіпоглікемії. Навпаки, ферментативна індукція може прискорювати біотрансформацію субстрату та знижувати його терапевтичну ефективність.

Особливо показовим прикладом клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії є комбінація репаглініду та гемфіброзилу. Репаглінід метаболізується переважно за участю CYP2C8 і частково CYP3A4, тоді як глюкуронідний метаболіт гемфіброзилу спричиняє механізм-залежну інактивацію CYP2C8. У рандомізованому перехресному дослідженні гемфіброзил збільшував AUC репаглініду приблизно у 8,1 раза та подовжував його період напіввиведення з 1,3 до 3,7 годин. Взаємодія ставала ще більш вираженою за одночасного пригнічення CYP3A4 ітраконазолом: AUC репаглініду збільшувалася приблизно у 19,4 раза, а період напіввиведення подовжувався до 6,1 годин. Таким чином, короткодіючий прандіальний секретагог фактично набував значно тривалішого та інтенсивнішого цукрознижувального ефекту.

Цей приклад має ширше клініко-фармакологічне значення, оскільки демонструє можливість одночасного впливу кількох механізмів на

фармакокінетику одного препарату. Подальші дослідження показали, що навіть відносно невеликі дози гемфіброзилу істотно пригнічують CYP2C8, а ефект його активного глюкуронідного метаболіту може зберігатися після суттєвого зниження плазмової концентрації самого гемфіброзилу. Отже, часовий профіль взаємодії не завжди безпосередньо відповідає періоду присутності препарату-інгібітора в системному кровотоці.

Серед інгібіторів ДПП-4 найбільш виражений CYP-залежний потенціал взаємодій характерний для саксагліптину, який біотрансформується за участю CYP3A4/5 з утворенням активного метаболіту 5-гідроксисаксагліптину. Тому сильні інгібітори або індуктори CYP3A4/5 здатні модифікувати експозицію препарату. Ця особливість відрізняє саксагліптин від більшості інших представників класу інгібіторів ДПП-4, для яких CYP-опосередковані взаємодії мають значно менше клінічне значення.

Транспортер-опосередковані взаємодії метформіну. Метформін є показовим прикладом препарату, для якого низька метаболічна трансформація не означає відсутності клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій. Після всмоктування препарат практично не метаболізується та елімінується переважно у незміненому вигляді, а його тканинний розподіл і ниркова екскреція значною мірою залежать від функціонування транспортерів органічних катіонів (organic cation transporters, OCT) та білків екструзії лікарських засобів і токсинів (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE).

У печінці OCT1 бере участь у захопленні метформіну гепатоцитами, тоді як ниркова елімінація включає послідовний транспорт через OCT2 на базолатеральній мембрані клітин проксимальних канальців і подальший перенос у просвіт канальця за участю MATE1/MATE2-K. Отже, інгібування транспортних систем теоретично здатне змінювати як системну, так і тканинну експозицію метформіну, незважаючи на відсутність його CYP-залежної біотрансформації.

Класичним модельним препаратом для вивчення цього механізму є циметидин. Особливий інтерес становлять результати клінічного фармакокінетичного дослідження Ailabouni та співавторів, опублікованого у 2025 році. При одночасному застосуванні циметидину системна експозиція метформіну зростала приблизно на 24%, тоді як його нирковий кліренс зменшувався лише на 8%. Моделювання на основі фізіологічно обґрунтованої фармакокінетики дало підстави припустити, що традиційне пояснення цієї взаємодії виключно пригніченням ниркової секреції є надмірно спрощеним: істотний внесок може мати також інгібування печінкового OCT1.

Сучасні дані дещо модифікують класичне уявлення про взаємодію метформіну з інгібіторами органічних катіонних транспортерів. Вони демонструють, що транспортер-опосередковані взаємодії можуть одночасно змінювати плазмову й органну експозицію препарату, а клінічне значення не завжди можна передбачити лише за зміною його ниркового кліренсу. У ширшому контексті це підтверджує, що відсутність метаболізму за участю цитохрому P450 не є еквівалентом низького загального потенціалу фармакокінетичних взаємодій.

Взаємодії, опосередковані зміною функціонального стану нирок. Окрему категорію становлять клінічно значущі взаємодії, які не передбачають прямого впливу на ферментативну біотрансформацію або транспортери цукрознижувального препарату, однак змінюють його фармакокінетику внаслідок погіршення функції органу елімінації. Цей механізм особливо актуальний для лікарських засобів, нирковий кліренс яких становить значну частку загальної елімінації.

Для метформіну гостре зниження функції нирок може призводити до зменшення кліренсу та підвищення системної експозиції препарату. За наявності додаткових факторів, таких як тканинна гіпоксія, гемодинамічна нестабільність або тяжка інтеркурентна патологія, це може сприяти формуванню умов для розвитку метформін-асоційованого лактатацидозу. Таким чином, клінічно

значущою є не лише взаємодія «лікарський засіб-лікарський засіб» у вузькому фармакокінетичному розумінні, а й ситуація, за якої супутня фармакотерапія модифікує функціональний стан нирок і тим самим вторинно змінює експозицію антигіперглікемічного засобу.

Такий підхід особливо важливий для пацієнтів із вихідною зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації, в яких навіть відносно невелика гостра зміна ниркової функції може мати непропорційно виражені фармакокінетичні наслідки. Отже, оцінка потенційних взаємодій повинна включати не лише аналіз спільних CYP-ізоферментів або транспортерів, а й прогнозування можливого впливу супутньої терапії на функцію органів, що визначають елімінацію препарату.

Фармакодинамічні взаємодії. Фармакодинамічна взаємодія характеризується зміною клінічного ефекту лікарського засобу без обов'язкової зміни його плазмової концентрації. цукрознижувальній терапії найбільш клінічно значущими є взаємодії, які потенціюють гіпоглікемічний ефект, порушення об'ємного гомеостазу або затримку рідини.

Класичним прикладом є комбінація інсулінового секретагогу з препаратом, який сам по собі характеризується низьким ризиком гіпоглікемії. Додавання такого засобу посилює сумарну цукрознижувальну дію, тоді як секретагог продовжує стимулювати секрецію інсуліну частково незалежно від актуальної концентрації глюкози. В результаті попередньо прийнятна доза похідного сульфонілсечовини може стати надмірною в межах нової комбінованої схеми.

Цей ефект має не лише теоретичне, а й кількісно підтверджене клінічне значення. У систематичному огляді та метааналізі 10 рандомізованих досліджень, що включали 6546 пацієнтів, додавання інгібітора ДПП-4 до похідного сульфонілсечовини збільшувало ризик гіпоглікемії приблизно на 52% (RR 1,52; 95% ДІ 1,29–1,80). Розрахована кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати для виникнення одного додаткового випадку гіпоглікемії (number

needed to harm, NNH), становила приблизно 17 протягом перших шести місяців лікування. Отримані результати підтверджують, що низький власний ризик гіпоглікемії окремого класу не може безпосередньо екстраполюватися на комбіновану фармакотерапію.

Інший варіант фармакодинамічної взаємодії пов'язаний із регуляцією внутрішньосудинного об'єму. ІНЗКТГ-2 спричиняють глюкозурію, осмотичний діурез і помірний натрійурез; тому поєднання їх з терапією, яка також зменшує ефективний циркулюючий об'єм, потенційно здатне підвищувати ризик клінічно значущої гіповолемії та симптоматичної артеріальної гіпотензії. У метааналізі 57 рандомізованих досліджень із загальною кількістю 68622 учасників іНЗКТГ-2 асоціювалися з помірним, але статистично значущим збільшенням ризику гіповолемічних подій (RR 1,12; 95% ДІ 1,02–1,22). При вихідній рШКФ≤60 мл/хв/1,73 м² величина відносного ризику була дещо більшою - RR 1,21.

Для тіазолідиндіонів фармакодинамічно значущим є адитивний потенціал затримки натрію та рідини. Цей ефект набуває особливого значення в осіб із серцевою недостатністю або іншими станами, що супроводжуються схильністю до гіперволемії. Таким чином, під час оцінки комбінованої терапії необхідно враховувати не лише бажану адитивність цукрознижувального ефекту, а й можливу сумацію небажаних фармакодинамічних властивостей.

Поліпрагмазія як інтегральний модифікатор безпеки фармакотерапії. Поліпрагмазія при ЦД2 є не просто кількісною характеристикою фармакотерапевтичного навантаження, а інтегральним фактором, що підвищує ймовірність фармакокінетичних і фармакодинамічних взаємодій та ускладнює прогнозування індивідуальної відповіді на лікування. Клінічний ризик визначається не стільки абсолютною кількістю лікарських засобів, скільки поєднанням препаратів із вузьким терапевтичним діапазоном, спільними шляхами метаболізму або транспорту, односпрямованими небажаними ефектами та залежністю елімінації від функції нирок чи печінки.

Особливої уваги потребують літні пацієнти, особи з ХХН або печінковою дисфункцією, в яких фармакокінетична взаємодія, що має обмежене значення за нормального функціонального резерву, може набути клінічної значущості. Аналогічно зміна клінічного стану, зокрема дегідратація, гостре інфекційне захворювання, декомпенсація серцевої недостатності або гостре ураження нирок здатні модифікувати профіль взаємодій навіть за незмінної фармакотерапевтичної схеми.

Аналіз лікарських взаємодій при ЦД2 має динамічний характер і не обмежується одноразовою перевіркою сумісності препаратів. Клінічне значення потенційної взаємодії визначається її впливом на системну або тканинну експозицію цукрознижувального засобу, характером фармакодинамічної взаємодії та кінцевими наслідками для ефективності й безпеки терапії. Такий підхід дозволяє стратифікувати взаємодії за механізмом, вираженістю та клінічною значущістю.

Безпека пероральної цукрознижувальної фармакотерапії визначається не лише властивостями фармакологічного класу, але й взаємодією механізму дії конкретного препарату, його фармакокінетичного профілю та клінічного стану пацієнта. Найбільш виражений внутрішній ризик гіпоглікемії характерний для інсулінових секретагогів, дія яких може частково зберігатися поза межами фізіологічної глюкозозалежної регуляції. Для інших класів провідними обмеженнями є специфічні механізми небажаних реакцій: накопичення метформіну за істотного зниження ниркового кліренсу в умовах, що сприяють розвитку лактатацидозу; кетоацидоз і порушення об’ємного гомеостазу при застосуванні іНЗКТГ-2; затримка натрію та рідини при терапії тіазолідиндіонами, а також окремі молекулоспецифічні сигнали щодо серцево-судинної безпеки.

Клінічне значення небажаних ефектів слід розглядати у співвідношенні з довгостроковою користю терапії. Результати досліджень серцево-судинних і ниркових наслідків засвідчили, що препарати з подібною глюкозо-

знижувальною ефективністю можуть істотно відрізнятися за впливом на серцеву недостатність, основні несприятливі серцево-судинні події, прогресування хронічної хвороби нирок і смертність. Особливо показовими є іНЗКТГ-2, для яких рідкісний ризик кетоацидозу та можливість гіповолемічних реакцій співіснують із переконливо доведеною кардіоренальною користю. Водночас початкове гемодинамічно зумовлене зниження рШКФ при застосуванні цього класу не є еквівалентом нефротоксичності та має відмежовуватися від клінічно значущого гострого ураження нирок.

Важливою складовою безпеки є врахування функції органів елімінації та потенціалу лікарських взаємодій. Зниження функції нирок або печінки може змінювати системну експозицію препаратів і їхніх активних метаболітів, тоді як фармакокінетичні взаємодії на рівні ферментів системи CYP, мембранних транспортерів OCT/MATE та ниркової екскреції здатні істотно модифікувати інтенсивність і тривалість фармакологічної відповіді. Не менш важливими є фармакодинамічні взаємодії, за яких поєднання препаратів із односпрямованими ефектами може підвищувати ризик гіпоглікемії, гіповолемії, артеріальної гіпотензії або затримки рідини навіть без суттєвої зміни плазмової концентрації окремого лікарського засобу.

Раціональна цукрознижувальна фармакотерапія потребує інтегрованої оцінки ризику гіпоглікемії, ниркової та печінкової функції, серцево-судинного статусу, об’ємного гомеостазу, маси тіла, супутньої фармакотерапії та ймовірності клінічно значущих міжлікарських взаємодій. Такий підхід дозволяє відмовитися від спрощеного поділу препаратів на «безпечні» та «небезпечні» й перейти до індивідуалізованої оцінки співвідношення очікуваної користі та потенційного ризику з урахуванням конкретного клінічного фенотипу пацієнта. Саме ця концепція створює фармакологічне підґрунтя для подальшого розгляду особливостей застосування цукрознижувальних препаратів у спеціальних групах пацієнтів.

РОЗДІЛ 12. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У СПЕЦІАЛЬНИХ ГРУПАХ ПАЦІЄНТІВ

Дорошенко О. М.

Вибір цукрознижувальної терапії при ЦД2 визначається не лише фармакологічними властивостями лікарського засобу, але й характеристиками пацієнта, здатними суттєво модифікувати його ефективність і безпеку. Вік, функціональний стан нирок і печінки, ожиріння, ступінь метаболічних порушень, супутні захворювання та поліпрагмазія впливають на фармакокінетику препаратів, ризик гіпоглікемії, переносимість і співвідношення довгострокової користі та ризику. Відповідно сучасна фармакотерапія ЦД2 дедалі більше відходить від універсальної послідовності призначення препаратів на користь індивідуалізованого вибору терапії з урахуванням клініко-метаболічного фенотипу пацієнта.

Особливого значення цей підхід набуває для пацієнтів зі зниженим фізіологічним резервом органів або супутньою патологією, яка змінює метаболізм та елімінацію лікарських засобів. У таких ситуаціях препарат зі сприятливим профілем у загальній популяції може потребувати корекції дози, посиленого моніторингу або заміни. Водночас окремі сучасні цукрознижувальні засоби мають доведені органопротективні властивості, внаслідок чого наявність певної коморбідності може бути не обмеженням, а додатковою підставою для вибору конкретного фармакологічного класу. Найбільш показовим прикладом є застосування іНЗКТГ-2 для пацієнтів з ХХН.

12.1. Літні пацієнти

Літні пацієнти з ЦД2 становлять надзвичайно гетерогенну клінічну популяцію. Календарний вік сам по собі є недостатнім критерієм для визначення

оптимальної інтенсивності фармакотерапії, оскільки пацієнти одного віку можуть істотно відрізнятися за функціональним статусом, когнітивними можливостями, мультиморбідністю, очікуваною тривалістю життя, здатністю до самоконтроля та загальним терапевтичним тягарем. ADA у Стандартах медичної допомоги при ЦД2 2026 року рекомендує регулярно оцінювати в осіб старших вікових груп не лише медичні, але й функціональні, психологічні та соціальні характеристики, а також синдроми старечої астенії, падіння, когнітивні порушення, поліпрагмазію та ризик гіпоглікемії.

Вікові зміни фармакокінетики та фармакодинаміки. Старіння супроводжується комплексом взаємопов'язаних фізіологічних змін, які можуть істотно модифікувати фармакокінетику та фармакодинаміку пероральних цукрознижувальних лікарських засобів. Особливого клінічного значення набуває поступове зниження функціонального резерву нирок, яке може формуватися навіть за відсутності клінічно маніфестної хронічної хвороби нирок. Вікове зменшення ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації та канальцевої секреторної здатності потенційно змінює елімінацію препаратів або їхніх активних метаболітів, для яких нирковий кліренс є суттєвим компонентом загального кліренсу. Наслідком може бути збільшення системної експозиції, подовження періоду напіввиведення та підвищення ризику кумуляції лікарського засобу. Найбільшого клінічного значення ці зміни набувають при застосуванні препаратів із власним гіпоглікемічним потенціалом, оскільки пролонгація їхньої дії може збільшувати ймовірність тривалих або рецидивуючих гіпоглікемічних епізодів.

Важливою складовою вікової фармакокінетичної варіабельності є зміна композиції тіла. Старіння часто супроводжується зменшенням безжирової маси тіла та загального вмісту води, саркопенією і відносним збільшенням частки жирової тканини. Ці зміни можуть модифікувати об'єм розподілу лікарських засобів залежно від їхніх фізико-хімічних властивостей, а отже впливати на плазмові концентрації, тривалість циркуляції та міжіндивідуальну

варіабельність фармакологічної відповіді. Для більшості сучасних пероральних антигіперглікемічних препаратів ці чинники мають менше практичне значення, ніж функція нирок, однак можуть ставати клінічно релевантними за умови поліпрагмазії, дегідратації, недостатнього харчування або гострого захворювання.

Окремої уваги потребує інтерпретація концентрації креатиніну в сироватці крові у пацієнтів із саркопенією. Зменшення м'язової маси супроводжується зниженням ендогенної продукції креатиніну, внаслідок чого його концентрація може залишатися в межах референтного діапазону навіть за клінічно значущого зниження клубочкової фільтрації. Тому рішення щодо вибору препарату та режиму дозування доцільно ґрунтувати на оцінці рШКФ, а не на ізольованому значенні креатиніну.

Вікові зміни стосуються також фармакодинамічної відповіді. Зі зменшенням фізіологічного резерву зростає клінічна значущість небажаних ефектів, які у пацієнтів молодшого віку можуть мати транзиторний або помірний характер. Особливо це стосується гіпоглікемії, гіповолемії, ортостатичної гіпотензії, електролітних порушень та інших реакцій, здатних негативно впливати на церебральну перфузію, когнітивні функції, рівновагу та мобільність. У літнього пацієнта навіть помірно виражена небажана реакція може призвести до падіння, травми, втрати функціональної незалежності, госпіталізації або подальшого обмеження прихильності до лікування.

Гіпоглікемія як ключовий фактор вибору препарату. Одним із центральних критеріїв вибору цукрознижувальної терапії в літньому віці є ризик гіпоглікемії. Він особливо високий при застосуванні препаратів, інсулінотропний ефект яких не припиняється повністю при зниженні глікемії, насамперед, похідних сульфонілсечовини та меглітинідів. Додатковими факторами ризику є хронічна хвороба нирок, нерегулярне харчування, когнітивні порушення, стареча астенія та складні багатокомпонентні схеми лікування. Саме тому ADA 2026 рекомендує для пацієнтів із високим гіпоглікемічним ризиком

надавати перевагу препаратам із низькою ймовірністю гіпоглікемії та за необхідності деінтенсифікувати або спрощувати терапевтичну схему.

Особливо показовими є результати вікового субаналізу рандомізованого дослідження CAROLINA, представленого Espeland та співавторами. Із 6033 учасників 2129 осіб (35,3%) мали вік 65–74 роки, 846 (14,0%) були віком 75 років і старше, а 197 учасників мали вік 80 років і більше. Медіана спостереження становила 6,3 року. При зіставному впливі лінагліптину та глімепіриду на HbA1c і відсутності істотної вікової гетерогенності щодо основних серцево-судинних наслідків ризик помірної або тяжкої гіпоглікемії при застосуванні лінагліптину був значно нижчим: HR 0,18; 95% ДІ 0,15-0,21.

Для геріатричної фармакології особливий інтерес становить зв'язок між гіпоглікемічним ризиком і функціонально значущими наслідками. У пацієнтів віком 75 років і старше частота падінь становила 2,30 на 100 пацієнто-років при застосуванні лінагліптину та 4,12 при застосуванні глімепіриду; серед осіб віком 80 років і старше відповідні показники становили 3,61 та 7,66 на 100 пацієнтів. Ризик комбінованої кінцевої точки «падіння або перелом» був нижчим у групі лінагліптину (HR 0,80; 95% ДІ 0,69-0,94), як і ризик переломів окремо (HR 0,76; 95% ДІ 0,63-0,93). Виникнення помірної або тяжкої гіпоглікемії асоціювалося з подальшим збільшенням ризику падіння або перелому (HR 1,32; 95% ДІ 1,07-1,63). Ці результати демонструють, що за приблизно зіставної глікемічної ефективності вибір препарату з глюкозозалежним механізмом дії може суттєво змінювати функціонально значущий профіль безпеки лікування літнього пацієнта.

Синдром старечої астенії, когнітивні порушення та функціональний статус. Клінічна доцільність інтенсивної цукрознижувальної терапії в старших вікових групах повинна оцінюватися в контексті синдрому старечої астенії, який характеризується зниженням фізіологічного резерву та підвищеною вразливістю до стресових чинників. За наявності старечої астенії особливої обережності потребують препарати, здатні спричиняти тяжку гіпоглікемію, виражене

зменшення внутрішньосудинного об'єму або інші небажані ефекти, що можуть посилювати функціональну нестабільність.

Когнітивні порушення створюють додаткові ризики для безпечної фармакотерапії: пацієнт може пропускати прийоми їжі, помилково повторно приймати препарат, не розпізнавати ранні симптоми гіпоглікемії або неадекватно реагувати на них. У таких умовах простота режиму лікування та низький ризик гіпоглікемії можуть мати більшу клінічну цінність, ніж максимальне зниження HbA1c. ADA 2026 прямо включає когнітивний і функціональний статус до параметрів, які мають визначати індивідуальні глікемічні цілі та інтенсивність фармакотерапії.

Поліпрагмазія та деінтенсифікація терапії. Для пацієнтів старших вікових груп ЦД2 переважно є складовою мультиморбідного клінічного фенотипу, а не ізольованим метаболічним захворюванням. Артеріальна гіпертензія, атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, СН, ХХН, дисліпідемія, когнітивні порушення та інші патологічні стани, асоційовані з віковими змінами, закономірно формують багатокомпонентні схеми фармакотерапії. За таких умов поліпрагмазія набуває самостійного клініко-фармакологічного значення, оскільки збільшення кількості одночасно призначених лікарських засобів супроводжується не лише зростанням імовірності класичних фармакокінетичних взаємодій на рівні метаболізму, транспортерів або ниркової елімінації, а й накопиченням односпрямованих фармакодинамічних ефектів.

Особливого значення набувають комбінації, здатні потенціювати гіпоглікемію, артеріальну гіпотензію, ортостатичні реакції, зменшення ефективного циркулюючого об’єму та електролітні порушення. Наприклад, застосування інсулінових секретагогів у складі багатокомпонентної цукрознижувальної терапії може суттєво підвищувати сумарний гіпоглікемічний ризик, тоді як поєднання іНЗКТГ-2 з діуретиками та іншими засобами, що впливають на об’ємний статус і артеріальний тиск, потенційно збільшує

ймовірність симптоматичної гіпотензії або гіповолемії. Для пацієнтів зі зниженим функціональним резервом такі взаємодії мають особливе значення, оскільки навіть помірна небажана реакція може спричинити падіння, гостре функціональне погіршення, декомпенсацію супутньої патології або госпіталізацію.

Крім того, у геріатричній популяції клінічну значущість фармакотерапії визначає не лише кількість препаратів, а й загальний терапевтичний тягар: складність режиму дозування, необхідність частого моніторингу, ризик помилок у прийомі, когнітивний статус, функціональна незалежність та здатність пацієнта дотримуватися призначеної схеми. За наявності старечої астенії, когнітивного зниження або обмеженої очікуваної тривалості життя надмірна інтенсифікація глікемічного контролю може не забезпечувати пропорційної довгострокової користі, водночас підвищуючи ризик гіпоглікемії та інших небажаних наслідків.

Принципово важливим є розмежування терапевтичної деінтенсифікації та недостатнього лікування. Деінтенсифікація передбачає цілеспрямоване зменшення фармакотерапевтичного навантаження за умови збереження індивідуально визначених терапевтичних цілей і може включати зниження дози, відміну окремого препарату, заміну засобу з високим гіпоглікемічним потенціалом на препарат із більш сприятливим профілем безпеки або спрощення режиму лікування. Доцільність деінтенсифікації визначається не хронологічним віком як таким, а співвідношенням очікуваної користі, прогнозованого часу до реалізації цієї користі, ризику небажаних реакцій, функціонального статусу та терапевтичного тягаря.

ADA 2026 безпосередньо рекомендує деінтенсифікувати препарати, здатні спричиняти гіпоглікемію, зокрема похідні сульфонілсечовини та меглітиніди, або переходити на фармакологічні класи з низьким гіпоглікемічним ризиком для літніх пацієнтів із відповідними факторами ризику. Окремо зазначена необхідність деінтенсифікації у випадках, коли потенційна шкода або тягар лікування перевищує очікувану користь, а також спрощення складних

терапевтичних схем з метою зменшення гіпоглікемії, поліпрагмазії та навантаження, пов’язаного з лікуванням.

Порівняльна характеристика класів. Вибір перорального цукрознижувального препарату для пацієнтів старших вікових груп визначається не лише його глікемічною ефективністю, а сукупністю характеристик, що набувають особливого значення в умовах вікового зниження функціонального резерву. До них належать ризик гіпоглікемії, залежність фармакокінетики від функції нирок і печінки, вплив на об’ємний статус, складність режиму застосування, потенціал лікарських взаємодій та наявність доведених серцево-судинних або ниркових переваг. Унаслідок цього препарати з порівнянною глюкозо-знижувальною ефективністю можуть істотно відрізнятися за клінічною цінністю для конкретного літнього пацієнта.

Метформін за збереженої або помірно зниженої функції нирок може залишатися базовим компонентом фармакотерапії ЦД2 у літньому віці. Його перевагами є низький власний ризик гіпоглікемії, тривалий досвід клінічного застосування та нейтральний або помірно сприятливий вплив на масу тіла. Водночас безпека терапії визначається функцією нирок, переносимістю та загальним клінічним станом пацієнта; за гострих станів, що супроводжуються дегідратацією, гіпоперфузією або погіршенням ниркової функції, співвідношення користі та ризику метформіну може тимчасово змінюватися.

Похідні сульфонілсечовини характеризуються високою цукрознижувальною ефективністю, однак їх застосування в геріатричній популяції обмежується, насамперед, гіпоглікемічним потенціалом. Особливого значення цей ризик набуває за наявності хронічної хвороби нирок, синдрому старечої астенії, когнітивних порушень, нерегулярного харчування або поліпрагмазії. Віковий субаналіз дослідження CAROLINA підтвердив, що за зіставного глікемічного контролю вибір препарату з нижчим внутрішнім ризиком гіпоглікемії може супроводжуватися сприятливішим профілем функціонально значущих небажаних наслідків, зокрема падінь і переломів. Тому

представники цього класу не можуть розглядатися як взаємозамінні без урахування тривалості дії, шляхів елімінації та наявності активних метаболітів.

Інгібітори ДПП-4 характеризуються низьким ризиком гіпоглікемії, вагонейтральністю та відносно простою схемою застосування, що формує сприятливий профіль їх застосування в частини пацієнтів старших вікових груп. Водночас необхідно враховувати молекулоспецифічні відмінності шляхів ниркової елімінації.

ІНЗКТГ-2 можуть бути особливо цінними за наявності серцевої недостатності або ХХН, але в літньому віці доцільно оцінювати ризик гіповолемії та клінічні умови, що сприяють дегідратації. Таким чином, вік не є самостійним протипоказанням до класу; вирішальними є функціональний та об'ємний статус пацієнта.

Фармакотерапія ЦД2 для пацієнтів старших вікових груп має ґрунтуватися на принципі відповідності інтенсивності лікування індивідуальному фізіологічному та функціональному резерву. Хронологічний вік сам по собі не визначає необхідності деінтенсифікації: клінічно значущими є стареча астенія, когнітивний статус, мультиморбідність, ризик гіпоглікемії, функція нирок, поліпрагмазія, очікувана тривалість життя та спроможність пацієнта безпечно дотримуватися призначеної схеми лікування. Такий підхід зміщує акцент від максимізації глікемічної інтенсивності до оптимізації довгострокового співвідношення між клінічною користю, безпекою та збереженням функціональної незалежності.

12.2. Пацієнти з хронічною хворобою нирок

ХХН є одним із найбільш значущих чинників, що змінюють фармакотерапію ЦД2. Функція нирок впливає на елімінацію багатьох цукрознижувальних засобів, ризик їх накопичення та гіпоглікемії. Водночас сучасна терапія має принципово інший аспект: окремі препарати здатні

сповільнювати прогресування ХХН і зменшувати серцево-судинний ризик. Тому вибір цукрознижувального препарату за наявності ХХН визначається не лише можливістю його безпечного застосування при певному рівні рШКФ, але й потенційною нефро- та кардіопротективною користю.

Сучасні рекомендації ADA та ініціативи «Покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) формують органопротективну модель лікування, за якої наявність ХХН може бути самостійним аргументом на користь призначення препаратів із доведеною здатністю модифікувати нирковий і серцево-судинний прогноз незалежно від потреби в додатковому зниженні рівня HbA1c.

Значення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації для фармакотерапії. РШКФ є основним кількісним показником, який використовується для вирішення питання про можливість застосування та дозування багатьох лікарських засобів. Зниження рШКФ може збільшувати експозицію препаратів із переважно нирковою елімінацією, однак клінічне значення цього ефекту залежить від конкретної молекули та її фармакодинаміки. Накопичення препарату з низьким власним ризиком гіпоглікемії має принципово інші наслідки, ніж накопичення інсулінового секретагогу. Тому дозові рекомендації за рШКФ слід інтерпретувати в контексті механізму дії та терапевтичного індексу препарату.

Принципово важливим є те, що рШКФ характеризує лише одну вісь ниркового ризику. Відповідно до номенклатури KDIGO, ХХН класифікують за причиною захворювання, категорією. Принципово важливим є те, що рШКФ характеризує лише одну вісь ниркового ризику. Відповідно до номенклатури KDIGO, ХХН класифікують за причиною захворювання, категорією швидкості клубочкової фільтрації G1-G5 та категорією альбумінурії A1-A3, тобто за системою «причина, швидкість клубочкової фільтрації, альбумінурія». Категорія A1 відповідає співвідношенню «альбумін/креатинін» у сечі <30 мг/г, A2 становить 30-299 мг/г, A3 відповідає значенню ≥300 мг/г. За однакового рШКФ

прогноз прогресування ХХН серцево-судинний ризик та необхідна інтенсивність моніторингу можуть суттєво відрізнятися залежно від ступеня альбумінурії.

ADA 2026 рекомендує визначати рШКФ та співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі щонайменше один раз на рік у всіх пацієнтів із ЦД2, а за встановленої ХХН - частоту контролю збільшувати відповідно до категорії ризику. Таким чином, рШКФ переважно визначає фармакокінетичні обмеження та потребу в корекції дози, тоді як сукупна оцінка рШКФ і співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі характеризує прогноз і пріоритетність органопротективної терапії. Двовимірний принцип стратифікації ниркового ризику за категоріями рШКФ та альбумінурії узагальнено на рис. 12.1.

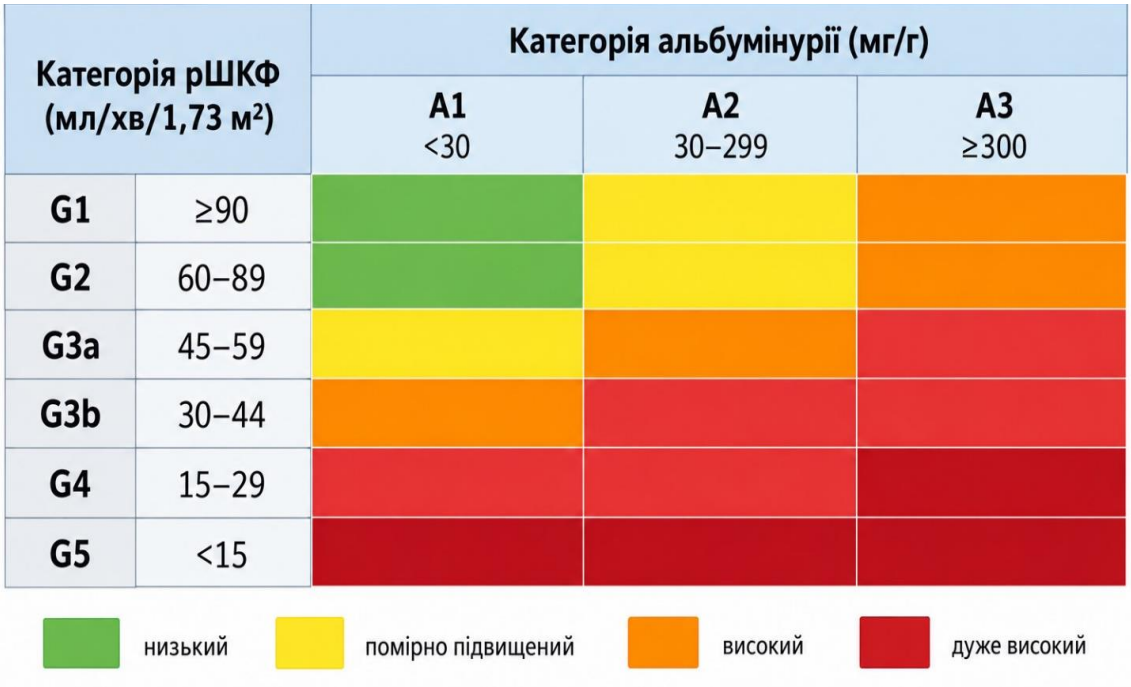


Рисунок 12.1. Стратифікація ризику прогресування ХХН залежно від категорії рШКФ та альбумінурії.

Примітка. *Авторська схема, побудована за категоріями ризику KDIGO 2024 та рекомендаціями ADA 2026.*

Метформін при ХХН. Метформін елімінується переважно нирками, тому зниження рШКФ збільшує ризик його накопичення. Водночас сучасний підхід є значно менш рестриктивним, ніж історичні рекомендації. Консенсус ADA та KDIGO конкретизує не лише нижню межу рШКФ для застосування метформіну,

а й алгоритм його безпечного використання. При рШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м² рекомендовано обмежувати добову дозу метформіну до 1000 мг. Зменшення дози може бути доцільним також при рШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м² для пацієнтів із супутніми станами, що підвищують ризик тканинної гіпоперфузії або гіпоксемії. Після зниження рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² частоту моніторингу функції нирок рекомендовано збільшувати до одного визначення кожні 3-6 місяців, а при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² метформін слід припинити. Окреме значення має застосування так званого правила тимчасового припинення під час гострого захворювання, що передбачає тимчасове припинення прийому метформіну за гострих станів, здатних спричинити дегідратацію, гостре ураження нирок, гіпоперфузію або гіпоксію.

Особливого значення набувають гострі стани, зокрема дегідратація, сепсис, гостре ураження нирок, гемодинамічна нестабільність або тканинна гіпоксія, за яких співвідношення користі та ризику продовження терапії може тимчасово змінюватися.

Фармакоепідеміологічні дані підтримують менш рестриктивний підхід до метформіну при помірному зниженні рШКФ. У когортному дослідженні Lazarus та співаворів, яке включало 75 413 пацієнтів із медіаною спостереження 5,7 року, застосування метформіну не асоціювалося зі статистично значущим збільшенням ризику госпіталізації з ацидозом при рШКФ 45-59 або 30-44 мл/хв/1,73 м², тоді як при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² ризик був вищим (скориговане HR 2,07; 95% ДІ 1,33-3,22). Водночас кінцевою точкою цього спостережного дослідження була госпіталізація з ацидозом, а не підтверджений незалежно метформін-асоційований лактатацидоз, тому ці результати слід інтерпретувати з урахуванням цього методологічного обмеження.

ІНЗКТГ-2 при хронічній хворобі нирок (ХХН). ІНЗКТГ-2 є найбільш показовим прикладом зміни парадигми фармакотерапії ЦД2 при ХХН. Їхня глікемічна ефективність зменшується зі зниженням рШКФ, оскільки залежить від кількості глюкози, що фільтрується в клубочках, однак кардіоренальна

користь зберігається. Отже, глікемічний та органопротективний ефекти цього класу мають різну залежність від функції нирок.

Ключовим етапом формування сучасної концепції нефропротекції стало дослідження CREDENCE. Perkovic та співавтори рандомізували 4401 пацієнта з ЦД2, рШКФ 30-<90 мл/хв/1,73 м² та вираженою альбумінурією, які отримували блокаду ренін-ангіотензинової системи (РААС). Протягом медіани спостереження 2,62 року канагліфлозин знижував ризик первинної комбінованої нирково-серцево-судинної кінцевої точки на 30% (HR 0,70; 95% ДІ 0,59-0,82), ризик нирково-специфічної комбінованої кінцевої точки на 34% (HR 0,66; 95% ДІ 0,53-0,81), а ризик термінальної ниркової недостатності на 32% (HR 0,68; 95% ДІ 0,54-0,86). Кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання однієї первинної події, становила 22 протягом приблизно 2,5 року.

У дослідженні DAPA-CKD Heerspink та співавторів включили 4304 пацієнтів із ХХН, рШКФ 25-75 мл/хв/1,73 м² та співвідношення «альбумін/креатинін» у сечі 200-5000 мг/г, причому досліджувана популяція охоплювала осіб як із ЦД2, так і без діабету. Протягом медіани спостереження протягом 2,4 років первинна комбінована кінцева точка виникла у 9,2% пацієнтів групи дапагліфлозину та у 14,5% групи плацебо (HR 0,61; 95% ДІ 0,51-0,72; p <0,001), кількість пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання однієї первинної події становило 19. Подібність ефекту в осіб із ЦД2 і без нього має принципове фармакологічне значення, оскільки підтверджує наявність глюкозонезалежних механізмів нефропротекції.

Особливо інформативною є двофазна динаміка рШКФ у дослідженні DAPA-CKD. Протягом перших двох тижнів зниження рШКФ було більш виражеим у групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо: -3,97 проти -0,82 мл/хв/1,73 м². Після початкової гемодинамічної фази щорічний темп подальшого зниження рШКФ був суттєво меншим при застосуванні дапагліфлозину: -1,67 проти -3,59 мл/хв/1,73 м² на рік; міжгрупова різниця становила 1,92 мл/хв/1,73 м² на рік (95% ДІ 1,61-2,24). Така траєкторія демонструє принципову відмінність

між раннім функціональним гемодинамічним зниженням рШКФ та довготривалою втратою функції нирок. Початкове помірне зниження рШКФ після ініціації іНЗКТГ-2 за відсутності інших ознак гострого ураження нирок не слід автоматично трактувати як нефротоксичність. Двофазну динаміку рШКФ при терапії дапагліфлозином узагальнено на рис. 12.2.

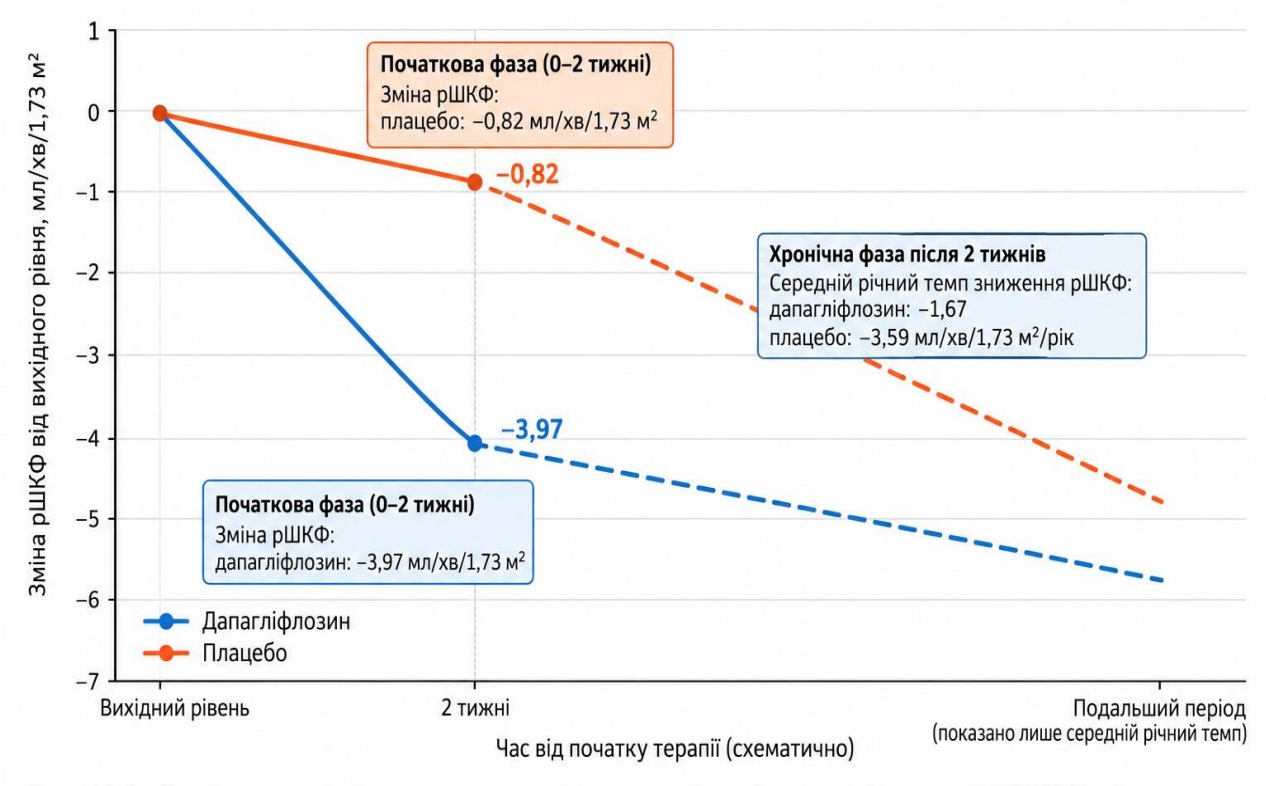


Рисунок 12.2. Двофазна динаміка рШКФ під час терапії дапагліфлозином у дослідженні DAPA-CKD. Побудовано авторами за даними Heerspink HJL et al.

Примітка: *Суцільними лініями відображено зміну рШКФ протягом перших 2 тижнів; пунктирними лініями схематично представлено середній річний темп подальшого зниження рШКФ. Пунктирні відрізки не відображають безпосередньо виміряні значення рШКФ у фіксовані річні часові точки.*

Дослідження EMPA-KIDNEY додатково розширило популяцію, для якої доведена нефропротективна ефективність іНЗКТГ-2. Було включено 6609 пацієнтів із ХХН: з рШКФ 20 – <45 мл/хв/1,73 м² незалежно від рівня альбумінурії або з рШКФ 45 – <90 мл/хв/1,73 м² за співвідношенням «альбумін/креатинін» у сечі ≥200 мг/г. Важливо, що 54% учасників не мали діабету, а понад третини мали рШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Протягом медіани спостереження протягом 2,0 років прогресування ХХН або серцево-судинна

смерть виникли у 13,1% пацієнтів групи емпагліфлозину та в 16,9% групи плацебо (HR 0,72; 95% ДІ 0,64–0,82; p <0,001). Ефект був узгодженим у пацієнтів із діабетом і без нього та в різних категоріях рШКФ.

Таким чином, послідовність досліджень CREDENCE, DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY демонструє розширення доказової бази - від пацієнтів з ЦД2 та вираженою альбумінурією на тлі ХХН - до значно ширшої популяції ХХН, включаючи осіб без ЦД та пацієнтів із вираженим зниженням рШКФ. Саме сукупність цих даних стала основою сучасної рекомендації застосовувати іНЗКТГ-2 для пацієнтів із ЦД2 та ХХН при рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м² з метою зниження ризику прогресування ХХН і серцево-судинних подій.

Інгібітори ДПП-4 при ХХН. Представники інгібіторів ДПП-4 мають різні шляхи елімінації, що є прикладом клінічно значущої внутрішньокласової гетерогенності. Для ситагліптину, саксагліптину та алогліптину ниркова функція впливає на рекомендоване дозування. Лінагліптин істотно відрізняється завдяки переважно не нирковому шляху елімінації, тому не потребує аналогічної корекції за рШКФ. Такі відмінності особливо важливі для пацієнтів із прогресуючою ХХН або часто мінливою функцією нирок.

Клінічним підтвердженням ниркової безпеки лінагліптину є дослідження CARMELINA, до якого Rosenstock та співавтори включили 6979 пацієнтів із ЦД2 та високим серцево-судинним і нирковим ризиком. Протягом медіани спостереження впродовж 2,2 року вторинна комбінована ниркова кінцева точка виникла у 9,4% пацієнтів групи лінагліптину та у 8,8% групи плацебо (HR 1,04; 95% ДІ 0,89-1,22), тобто статистично значущого зниження ризику клінічно значущих ниркових кінцевих точок продемонстровано не було.

Водночас прогресування категорії альбумінурії спостерігалося дше при застосуванні лінагліптину: 35,3% проти 38,5% (HR 0,86; 95% ДІ 0,78-0,95). Цей результат доцільно трактувати як сприятливий вплив на сурогатний показник, але не як еквівалент доведеної нефропротекції щодо клінічно значущих ниркових кінцевих точок.

Похідні сульфонілсечовини та меглітиніди. Порушення ниркової функції збільшує ризик гіпоглікемії при застосуванні інсулінових секретагогів. Цей ризик може бути пов'язаний як зі зміною кліренсу самого препарату, так і з накопиченням активних метаболітів. Тому препарати одного класу не слід механічно вважати взаємозамінними за наявності ХХН. Особливо небажаними є тривалі або рецидивуючі гіпоглікемічні епізоди при вираженій ХХН, оскільки їхня корекція може бути складнішою, а ризик повторного зниження глікемії після початкового відновлення вищим.

Підвищений ризик гіпоглікемії при ХХН не можна пояснити виключно накопиченням секретагогів. Нирки є важливим компонентом системного глюкозного гомеостазу, беруть участь у глюконеогенезі та метаболізмі інсуліну. У міру прогресування ХХН зменшується нирковий глюконеогенез, змінюється кліренс інсуліну, можуть порушуватися контррегуляторні реакції та нутритивний статус. У результаті формується метаболічне середовище, в якому тривала секретогенна дія препарату переноситься гірше, ніж за збереженої функції нирок. Отже, ХХН є не лише фармакокінетичним фактором накопичення препарату, але й самостійним модифікатором гіпоглікемічної відповіді.

ХХН здатна принципово змінювати логіку вибору пероральної цукрознижувальної терапії. Фармакологічна оцінка препарату повинна включати залежність системної експозиції від функції нирок, необхідність корекції дози, гіпоглікемічний потенціал, вплив гострих змін функції нирок на безпеку лікування та наявність незалежної органопротективної дії. Найважливіша зміна сучасної парадигми полягає в тому, що зниження рШКФ більше не є універсальним аргументом на користь зменшення інтенсивності фармакотерапії; для іНЗКТГ-2 наявність ХХН є самостійною підставою для терапії з метою модифікації ниркового та серцево-судинного прогнозу.

12.3. Пацієнти з патологією печінки

Печінкова патологія створює значно складнішу фармакологічну ситуацію, ніж ізольоване підвищення активності трансаміназ. Поняття «печінкова патологія» охоплює широкий спектр станів: від метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) без істотного функціонального дефіциту до метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ), прогресуючого фіброзу, компенсованого та декомпенсованого цирозу. Ці стани принципово відрізняються за впливом на фармакокінетику, глюкозний гомеостаз і ризик небажаних реакцій.

При прогресуючому захворюванні печінки можуть змінюватися печінковий кровотік, ефект першого проходження, активність ферментних систем, експресія транспортерів та зв'язування лікарських засобів із білками плазми. Одночасно цироз може супроводжуватися порушенням харчування, зменшенням запасів глікогену та пригніченням глюконеогенезу, що підвищує вразливість до гіпоглікемії. Тому ізольована активність АЛТ або АСТ не може слугувати достатнім показником здатності печінки до біотрансформації та елімінації лікарських засобів.

Клініко-фармакологічна оцінка повинна враховувати стадію фіброзу, наявність портальної гіпертензії, синтетичну функціюпечінки, ознаки попередньої або поточної декомпенсації, нутритивний статус та функцію нирок. Розмежування компенсованого і декомпенсованого цирозу має принципове значення, оскільки розвиток асциту, печінкової енцефалопатії або варикозної кровотечі істотно змінює співвідношення користі та ризику метаболічної фармакотерапії. Основні напрями зміни фармакокінетики й безпеки при прогресуванні печінкової дисфункції узагальнено на рис. 12.3.

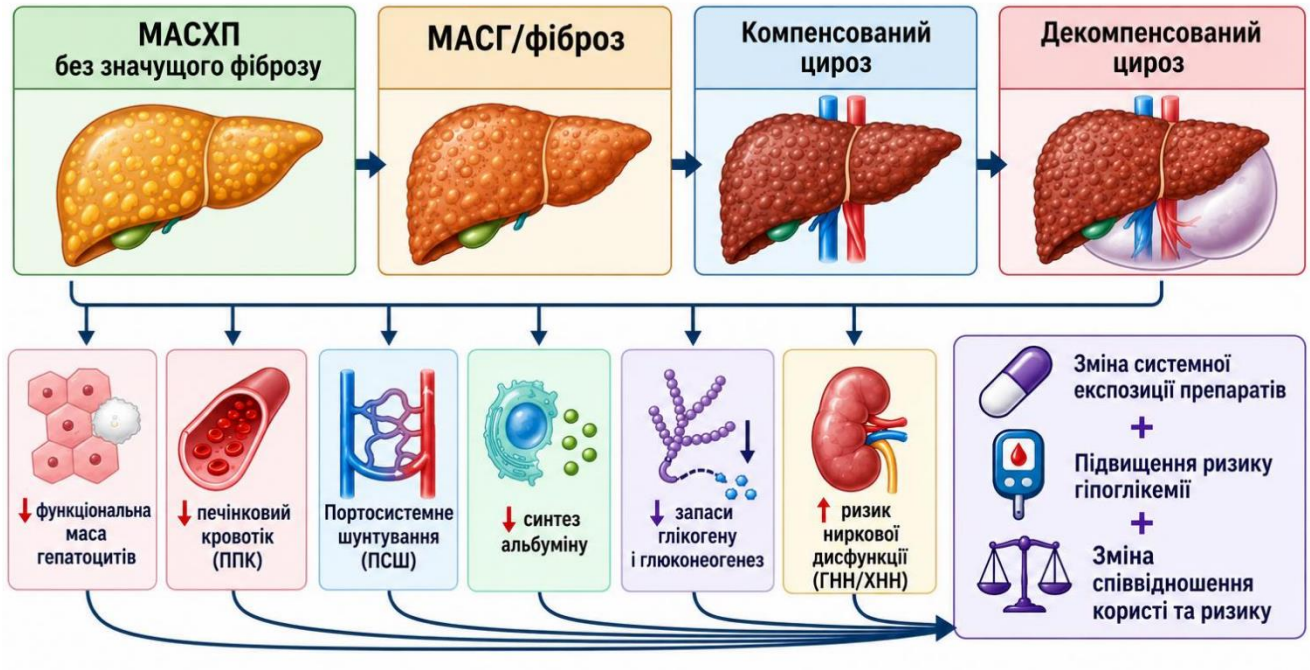


Рисунок 12.3. Вплив ступеня печінкової дисфункції на фармакокінетику та безпеку пероральних цукрознижувальних препаратів. Авторська схема, сформована на основі рекомендацій EASL (European Association for the Study of the Liver) - EASD (European Association for the Study of Diabetes) - EASO (European Association for the Study of Obesity) - (2024) та даних Elkrief et al.

Метформін. Метформін практично не піддається печінковому метаболізму, тому наявність стеатозу або помірного підвищення трансаміназ не означає його фармакокінетичного накопичення. Основна проблема тяжкої печінкової дисфункції пов'язана з порушенням утилізації лактату та супутніми станами, які підвищують ризик лактатацидозу. Рекомендації EASL-EASD-EASO (2024) допускають застосування метформіну при компенсованому цирозі за умови збереженої функції нирок; при декомпенсованому цирозі його застосування не рекомендується особливо за супутньої ниркової дисфункції.

Доказова база щодо довгострокових клінічних наслідків застосування метформіну при цирозі залишається неоднорідною і переважно спостережною. У систематичному огляді та метааналізі Peppas та співавторів 2024 року, який включав шість обсерваційних досліджень, застосування метформіну асоціювалося зі зниженням комбінованого ризику загальної смертності або

трансплантації печінки (HR 0,55; 95% ДІ 0,37-0,82), однак статистично значущого зниження ризику печінкової декомпенсації продемонстровано не було (HR 0,97; 95% ДІ 0,77-1,22). Отриманий сигнал не слід трактувати як доказ прямої гепатопротекторної дії метформіну, оскільки причинна інтерпретація обсерваційних даних обмежена дизайном включених досліджень.

Суперечливість результатів добре ілюструють окремі великі когорти. У дослідженні Kaplan та співавторів, проведеному в системі Veterans Health Administration, серед 74 984 пацієнтів із цирозом експозиція метформіну асоціювалася зі зниженням загальної смертності; серед пацієнтів, які отримували метформін до встановлення цирозу, HR становило 0,68 (95% ДІ 0,61-0,75). Водночас після врахування супутньої терапії метформін не асоціювався зі статистично значущим зменшенням печінкової декомпенсації або гепатоцелюлярної карциноми. У тайванській когорті Yen та співавторів, навпаки, застосування метформіну при компенсованому цирозі асоціювалося з дещо вищою загальною смертністю, скориговане відношення ризиків (aHR) 1,13 (95% ДІ 1,01-1,25) та ризику циротичної декомпенсації, aHR 1,15 (95% ДІ 1,04-1,27).

Методологічно ці результати потребують обережної інтерпретації. В обсерваційних дослідженнях метформін частіше зберігають для пацієнтів із кращою функцією нирок, стабільнішим цирозом і нижчим ризиком декомпенсації, тоді як для клінічно тяжчих пацієнтів препарат може бути відмінений. Змішування впливів, зумовлене показанням до лікування, систематичні похибки, пов’язані з відбором і виживанням пацієнтів, а також залишковий вплив не виміряних змішаних чинників можуть створювати або підсилювати асоціацію між експозицією препарату та прогнозом. Тому результати когорт доцільно використовувати для оцінки сигналів безпеки та формування гіпотез, але не як еквівалент доказу рандомізованого втручання.

Похідні сульфонілсечовини та меглітиніди. Підвищення гіпоглікемічного ризику при цирозі має комплексний характер і не обмежується

лише зменшенням печінкового кліренсу секретагогу. Для окремих похідних сульфонілсечовини значення мають інтенсивний печінковий метаболізм, наявність активних метаболітів і високий ступінь зв'язування з білками плазми. За гіпоальбумінемії може збільшуватися вільна фармакологічно активна фракція щільно зв'язаних препаратів, тоді як зменшення метаболічної здатності печінки може пролонгувати їхню експозицію.

Одночасно прогресуюче захворювання печінки зменшує здатність організму компенсувати фармакологічно індуковану гіперінсулінемію: виснаження запасів глікогену, недостатнє харчування та порушення печінкового глюконеогенезу обмежують можливість швидкого відновлення глікемії. Внаслідок цього однакова експозиція секретагогу може мати принципово різні клінічні наслідки в пацієнта зі збереженою функцією печінки та при декомпенсованому цирозі. EASL-EASD-EASO (2024) рекомендують уникати похідних сульфонілсечовини при печінковій декомпенсації через підвищений ризик гіпоглікемії.

Тіазолідиндіони та піоглітазон. Піоглітазон посідає особливе місце, оскільки печінкова патологія може одночасно бути фактором обмеження і потенційною терапевтичною мішенню препарату. Найбільш переконливі гістологічні дані отримані у рандомізованому подвійно сліпому дослідженні Cusi та співавторів, до якого було включено 101 пацієнт з прediабетом або ЦД2 та біопсійно підтвердженим МАСГ. Після 18 місяців терапії піоглітазоном 45 мг/добу первинної гістологічної кінцевої точки, тобто зменшення шкали активності МАСХП, щонайменше на 2 бали у двох гістологічних компонентах без погіршення фіброзу, досягли 58% пацієнтів проти 17% у групі плацебо. Подолання стеатогепатиту досягнуто у 51% проти 19% відповідно.

Терапія піоглітазоном також супроводжувалася зменшенням внутрішньопечінкового вмісту тригліцеридів приблизно з 19% до 7% та покращенням чутливості до інсуліну в печінці, скелетних м'язах і жировій тканині. Водночас збільшення маси тіла було приблизно на 2,5 кг більшим, ніж

у групі плацебо. Ці дані демонструють багатовимірність співвідношення користі та ризику: гістологічна й метаболічна користь не усуває необхідності оцінювати серцеву недостатність, затримку рідини та збільшення маси тіла. Крім того, результати одного відносно невеликого одноцентрового дослідження не слід автоматично екстраполювати на пацієнтів із цирозом або трактувати як остаточний доказ стійкої антифібротичної ефективності. EASL-EASD-EASO (2024) зазначають, що доказова база недостатня для позиціонування піоглітазону як специфічної фармакотерапії МАСХП. Ключові гістологічні результати дослідження Cusi та співавтлрів узагальнено на рис. 12.4.

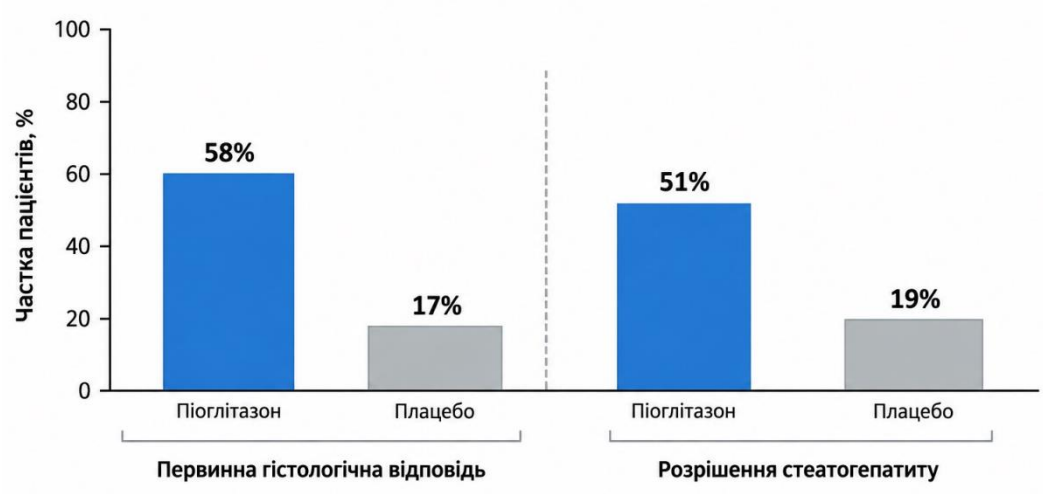


Рисунок 12.4. Гістологічна відповідь на терапію піоглітазоном у пацієнтів із прediабетом або ЦД2 та біопсійно підтвердженим стеатогепатитом. Побудовано авторами за даними Cusi et al.

Порівняно з плацебо піоглітазон збільшував частоту первинної гістологічної відповіді на 41 %, а частоту розрішення стеатогепатиту - на 32 %; міжгрупові відмінності були статистично значущими для обох кінцевих точок (p <0,001).

МАСХП як особлива клінічна ситуація. У 2024 році Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL), Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (EASD) та Європейська асоціація з вивчення ожиріння (EASO) опублікували спільні рекомендації щодо МАСХП. Наявність ЦД2 розглядається як один із ключових чинників ризику прогресування МАСХП, клінічно

значущого фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, тому пацієнти з поєднанням ЦД2 і МАСХП потребують активної стратифікації печінкового ризику.

Сучасний алгоритм передбачає поетапне використання неінвазивних методів. Відповідно до сучасного алгоритму первинна стратифікація ризику ґрунтується на сироваткових індексах, насамперед, FIB-4 (Fibrosis-4 Index) із подальшою оцінкою жорсткості печінки у пацієнтів проміжного або високого ризику. Така стратегія має пряме фармакотерапевтичне значення, оскільки однакова наявність стеатозу формує різний профіль ризику для пацієнта без значущого фіброзу та при сформованому цирозі.

Щодо іНЗКТГ-2 накопичено послідовні дані про сприятливий вплив на неінвазивні показники стеатозу. В оновленому систематичному огляді та метааналізі Ong Lopez і Pajimna 2024 року, що включав 18 рандомізованих досліджень і 1330 учасників, терапія іНЗКТГ-2 асоціювалася зі зменшенням печінкового жиру за даними магнітно-резонансної оцінки протонної щільності жирової фракції (magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI-PDFF) у середньому на 2,61 відсоткового пункту порівняно з контролем (95% ДІ від -5,05 до - 0,17). Також спостерігалися невеликі сприятливі зміни показників жорсткості печінки та FIB-4.

Водночас більшість включених досліджень використовувала неінвазивні сурогатні кінцеві точки, а не повторну біопсію або клінічно значущі печінкові наслідки. Гетерогенність для MRI-PDFF була значною, а визначеність доказів щодо регресу фіброзу залишалася низькою або помірною. Тому зменшення печінкового жиру не слід автоматично прирівнювати до доведеної модифікації фіброзу або циротичних ускладнень. Вибір іНЗКТГ-2 при ЦД2 та МАСХП може бути обґрунтованим їхнім загальним кардіометаболічним і кардіоренальним профілем, але їх не слід позиціонувати як специфічну антифібротичну терапію МАСХП на підставі лише неінвазивних сурогатних показників.

Дані реальної клінічної практики. Важливим доповненням до рандомізованих досліджень є аналіз Jang та співавторів 2024 року, в якому було досліджено 80 178 пацієнтів із ЦД2 та МАСХП, тобто діагностичною категорією, що використовувалася авторами відповідно до номенклатури на момент формування когорти. Загальна тривалість спостереження становила 219 941 пацієнто-рік. Порівнювали іНЗКТГ-2, тіазолідиндіони, інгібітори ДПП-4 та похідні сульфонілсечовини.

Порівняно з похідними сульфонілсечовини ймовірність регресії МАСХП була вищою при застосуванні іНЗКТГ-2, скориговане субдистрибутивне відношення ризиків (aSHR) 1,99 (95% ДІ 1,75-2,27), тіазолідиндіонів, aSHR 1,70 (95% ДІ 1,41-2,05) та інгібіторів ДПП-4, aSHR 1,45 (95% ДІ 1,31-1,59). Для комбінованої печінково-специфічної кінцевої точки, що включала госпіталізацію через захворювання печінки, печінкову смертність, трансплантацію та гепатоцелюлярну карциному, іНЗКТГ-2 асоціювалися з нижчим ризиком порівняно з похідними сульфонілсечовини, aSHR 0,37 (95% ДІ 0,17-0,82), однак перевага не була статистично значущою при порівнянні з інгібіторами ДПП-4 або тіазолідиндіонами.

Ці результати не слід інтерпретувати як доказ причинного впливу іНЗКТГ-2 на регрес гістологічно підтвердженої МАСХП. Дослідження мало ретроспективний обсерваційний дизайн, а «регресія МАСХП» визначалася за переходом індексу жирової печінки (Fatty Liver Index, FLI) із вихідного значення >60 до <30, а не за результатами біопсії або MRI-PDFF. Навіть після статистичного балансування груп не можна повністю виключити залишковий вплив змішаних чинників, зокрема не виміряних характеристик, пов'язаних із вибором препарату, ожирінням, функцією нирок, серцево-судинним ризиком або доступом до медичної допомоги. Тому цінність цього дослідження полягає, насамперед, у демонстрації узгодженості сприятливого метаболічного сигналу з даними реальної клінічної практики, а не в заміні рандомізованих випробувань гістологічними або клінічними печінковими кінцевими точками.

12.4. Ожиріння

Ожиріння при ЦД2 є не лише супутнім станом, але й одним із провідних патофізіологічних чинників ІР та кардіометаболічного ризику. Сучасні рекомендації розглядають зниження маси тіла як самостійну терапевтичну ціль поряд із глікемічним контролем. Тому вплив препарату на масу тіла є одним із ключових параметрів його метаболічного профілю і повинен враховуватися вже на етапі вибору цукрознижувальної терапії.

Класові відмінності впливу пероральних цукрознижувальних препаратів на масу тіла. Вплив цукрознижувальних препаратів на масу тіла є клінічно значущою характеристикою фармакотерапії ЦД2, особливо в пацієнтів з надлишковою масою тіла або ожирінням. Відмінності між фармакологічними класами визначаються не лише ступенем зниження глікемії, насамперед, особливостями їхнього впливу на секрецію та дію інсуліну, енергетичний баланс, апетит, глюкозурію, адипогенез і водно-електролітний гомеостаз. У зв'язку з цим однакова або близька глюкозо-знижувальна ефективність різних препаратів може супроводжуватися принципово різними змінами маси тіла.

Похідні сульфонілсечовини належать до препаратів, що асоціюються зі збільшенням маси тіла. Цей ефект є багатофакторним. Посилення глюкозонезалежної секреції інсуліну сприяє анаболічній спрямованості метаболізму зі стимуляцією ліпогенезу та пригніченням ліполізу. Додаткове значення має зменшення енергетичних втрат із глюкозою в сечі внаслідок покращення глікемічного контролю. У пацієнтів із повторними або симптоматичними гіпоглікеміями внесок може мати й компенсаторне збільшення калорійності харчування з метою профілактики або купірування таких епізодів. Отже, збільшення маси тіла при застосуванні секретагогів є не ізольованим побічним ефектом, а наслідком взаємодії фармакодинамічних і поведінково-метаболічних механізмів.

Для тіазолідиндіонів характер приросту маси тіла є ще складнішим. Активація рецепторів, активованих PPARγ, сприяє диференціюванню адипоцитів і зміні розподілу ліпідів із потенційним переміщенням частини ліпідного депонування з вісцеральних та ектопічних компартментів у підшкірну жирову тканину. Одночасно піоглітазон може спричиняти затримку натрію та води, тому збільшення загальної маси тіла на тлі терапії не є еквівалентом приросту жирової маси. Саме цей компонент затримки рідини визначає особливу клінічну настороженість у пацієнтів із серцевою недостатністю або схильністю до набрякового синдрому.

Інгібітори ДПП-4 загалом характеризуються вагонейтральним профілем. Посилення ендогенного інкретинового сигналінгу забезпечує глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну та пригнічення секреції глюкагону, однак ступінь активації ГПП-1 є недостатнім для формування вираженого анорексигенного ефекту, характерного для фармакологічних арГПП-1.

Метформін має вагонейтральний або помірно вагознижувальний профіль. Його вплив на масу тіла суттєво поступається сучасній терапії арГПП-1, однак відсутність збільшення маси є важливою перевагою порівняно з інсуліновими секретагогами та тіазолідиндіонами. ІНЗКТГ-2 формують негативний енергетичний баланс шляхом зменшення реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях і збільшення її екскреції із сечею. Постійна глюкозурія сприяє помірному зниженню маси тіла, хоча фактична редукція є меншою, ніж можна було би прогнозувати лише на основі енергетичної цінності втраченої глюкози, що свідчить про включення компенсаторних механізмів енергетичного балансу.

Кількісне підтвердження міжкласових відмінностей отримане в систематичному огляді та мережевому метааналізі Tsapas та співавторів, який включив 424 рандомізовані дослідження та 276 336 пацієнтів із ЦД2. Оновлюваний систематичний огляд і мережевий метааналіз Nong та співавторів 2025 року, що охопив 869 досліджень і 493 168 учасників, також підтверджує

суттєву гетерогенність сучасної фармакотерапії ЦД2 щодо впливу на масу тіла. Основні класові відмінності про вплив на масу тіла узагальнено в табл. 12.1.

Таблиця 12.1.

Вплив основних фармакологічних класів пероральних цукрознижувальних препаратів та перорального семаглутиду на масу тіла.

Клас	Типовий вплив на масу тіла	Основний механізм	Клініко-фармакологічне значення при ожирінні
Похідні сульфонілсечовини	Збільшення	Інсулін-опосередкований анаболізм, зменшення глюкозурії, можливе збільшення калорійності харчування при гіпоглікемії	Збільшення маси тіла обмежує клінічну доцільність класу за необхідності контролю або зниження маси тіла
Тіазолідиндіони	Збільшення	PPARγ-залежний перерозподіл жирової тканини та затримка натрію і води	Клінічна значущість визначається приростом маси тіла, затримкою рідини та ризиком СН
Інгібітори ДПП-4	Переважно нейтральний	Глюкозозалежна інкретинова модуляція без вираженого анорексигенного ефекту	Нейтральність щодо ваги є перевагою за відсутності потреби у вираженому зниженні маси тіла
Метформін	Нейтральний або помірне зниження	Зменшення енергетичного споживання та покращення метаболічної чутливості	Не сприяє збільшенню маси тіла; вагознижувальний ефект зазвичай помірний
іНЗКТГ-2	Помірне зниження	Глюкозурія та постійна втрата енергетичного субстрату	Сприятливий ваговий профіль у поєднанні з кардіоренальними перевагами у відповідних пацієнтів
Пероральний семаглутид	Виражене зниження порівняно з традиційними пероральними класами	Активація рецептора ГПП-1, посилення насичення та зменшення енергетичного споживання	Висока терапевтична цінність за одночасної потреби в інтенсивному глікемічному контролі та зниженні маси тіла

***Примітка**. Узагальнено за ADA 2026, Tsapas et al. та Nong et al.*

Пероральний семаглутид. Пероральний семаглутид займає особливе місце серед пероральних цукрознижувальних препаратів, оскільки поєднує високу глікемічну ефективність із вагознижувальною дією, що перевищує типовий ефект більшості традиційних пероральних цукрознижувальних препаратів. Фармакологічно він є арГПП-1, а його пероральна лікарська форма

змінює шлях введення пептидної молекули, але не фундаментальний механізм дії класу.

Зниження маси тіла при активації арГПП-1 значною мірою пов'язане з впливом на центральні нейрональні системи регуляції харчової поведінки, посиленням насичення, зменшенням відчуття голоду та зниженням енергетичного споживання. Вплив на швидкість випорожнення шлунку може додатково модифікувати ранню постпрандіальну відповідь, однак при тривалому застосуванні основним механізмом редукції маси тіла вважається зменшення калорійного споживання.

У рандомізованому дослідженні PIONEER 4 пероральний семаглутид у дозі до 14 мг/добу порівнювали з підшкірним ліраглутидом 1,8 мг/добу та плацебо у пацієнтів із ЦД2, які отримували метформін з іНЗКТГ-2 або без нього. На 26 тижні середнє зниження маси тіла становило 4,4 кг при застосуванні перорального семаглутиду, 3,1 кг при застосуванні ліраглутиду та 0,5 кг у групі плацебо. За оцінюваним ефектом відповідно до стратегії лікувальної політики міжгрупова різниця становила -1,2 кг порівняно з ліраглутидом (95% ДІ від -1,9 до -0,6; p=0,0003) і -3,8 кг порівняно з плацебо (95% ДІ від -4,7 до -3,0; p <0,0001). При цьому ефективність перорального семаглутиду щодо зниження HbA1c не поступалася ефективності ліраглутиду, а зниження маси тіла більш виражене.

У дослідженні PIONEER 1 монотерапію пероральним семаглутидом досліджували у 703 пацієнтів із раннім ЦД2, недостатньо контрольованим дієтою та фізичною активністю. Через 26 тижнів продемонстровано дозозалежне зниження HbA1c і маси тіла. Для дози 14 мг плацебо-коригована різниця зміни маси тіла за оцінюваним ефектом відповідно до стратегії лікувальної політики становила -2,3 кг (p <0,001), а плацебо-кориговане зниження HbA1c становило -1,1 відсоткового пункту.

У подальшому аналізі Dungan та співавторів, який охопив 3506 учасників досліджень PIONEER 1-5 та 8, ймовірність одночасного досягнення зниження HbA1c щонайменше на 1 відсотковий пункт і зменшення маси тіла щонайменше

на 5% була статистично значуще вищою при застосуванні перорального семаглутиду 14 мг порівняно з плацебо, емпагліфлозином 25 мг, ситагліптином 100 мг та ліраглутидом 1,8 мг. Цей комбінований результат має клінічне значення, оскільки демонструє можливість одночасної модифікації двох терапевтично релевантних параметрів, а не лише ізольованого досягнення цільового HbA1c.

Водночас вагознижувальний потенціал перорального семаглутиду в дозах, схвалених для лікування ЦД2, не слід безпосередньо екстраполювати на результати досліджень вищих доз семаглутиду, призначених спеціально для фармакотерапії ожиріння. Доза, популяція, терапевтична мета та очікувана величина зменшення маси тіла в цих клінічних сценаріях відрізняються.

Вибір фармакотерапії при поєднанні ЦД 2 та ожиріння. Поєднання ЦД2 та ожиріння потребує відходу від виключно глюкозоцентричної моделі фармакотерапії. Надлишкова жирова тканина є активним патофізіологічним компонентом захворювання, пов'язаним із посиленням ІР, дисфункцією адипокінової сигналізації, системним низькоінтенсивним запаленням, ектопічним накопиченням ліпідів та підвищенням серцево-судинного, ниркового та печінкового ризику. Тому вплив цукрознижувального препарату на масу тіла набуває самостійного терапевтичного значення.

Два препарати з близькою глюкозо-знижувальною ефективністю не є клінічно еквівалентними, якщо один із них сприяє збільшенню, а інший зменшенню маси тіла. Водночас ранжування препаратів виключно за величиною вагознижувального ефекту також є методологічно некоректним. Вибір терапії повинен одночасно враховувати необхідний ступінь глікемічного контролю, клінічну значущість надлишкової маси тіла, наявність АССЗ, СН, ХХН або МАСХП, ризик гіпоглікемії, переносимість, доступність і терапевтичні пріоритети пацієнта.

ADA 2026 рекомендує при виборі цукрознижувальної фармакотерапії для пацієнтів із ЦД2, надлишковою масою тіла або ожирінням надавати перевагу

препаратам зі сприятливим впливом на масу тіла. Контроль маси тіла стає не допоміжним компонентом лікування, а одним із повноцінних критеріїв оцінки терапевтичної ефективності поряд із глікемічними, серцево-судинними та нирковими наслідками.

12.5. Прediабет

Прediабет характеризує проміжний стан порушення вуглеводного обміну, при якому глікемічні показники перевищують нормальний діапазон, але ще не відповідають діагностичним критеріям ЦД2. Його клінічне значення полягає не лише в ризику прогресування преддіабету, а й у поєднанні з іншими метаболічними факторами ризику. Фармакотерапія при прediабеті потребує принципово іншої логіки, ніж лікування сформованого ЦД2. Виявлення прediабету не означає автоматичної необхідності призначення цукрознижувального препарату. Основу профілактики становлять модифікація способу життя та контроль маси тіла, а медикаментозна профілактика розглядається передусім для пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання. ADA 2026 зазначає, що серед фармакологічних засобів саме метформін має найдовшу та переконливу доказову базу щодо профілактики ЦД2.

Програма профілактики цукрового діабету (DPP). Фундаментальним дослідженням у цій сфері залишається Програма профілактики цукрового діабету (Diabetes Prevention Program, DPP). Осіб із високим ризиком розвитку ЦД 2 було рандомізовано до інтенсивної зміни способу життя, терапії метформіном або плацебо. Після цього, в середньому протягом 2,8 року спостереження інтенсивна щодо

Отримані результати не підтримують розгляд метформіну як універсальної альтернативи немедикаментозній профілактиці; його профілактична цінність найбільша щодо пацієнтів із високим вихідним ризиком прогресування ЦД2.

Довгострокові результати DPPOS. Довготривале спостереження у межах дослідження віддалених результатів Програми профілактики цукрового діабету (Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS) показало, що профілактичний ефект початкових втручань зберігається протягом багатьох років. За 15-річного спостереження частота розвитку ЦД2 залишалася нижчою на 27% у групі, початково рандомізованій до інтенсивної зміни способу життя, і на 18% у групі метформіну порівняно з початковою групою плацебо.

Зменшення міжгрупових відмінностей із часом не слід трактувати як просту втрату фармакологічного ефекту. Після завершення рандомізованої фази DPP усім учасникам було запропоновано групову програму модифікації способу життя, а учасники, початково рандомізовані до метформіну, продовжили отримувати його відкрито у DPPOS. Отже, після завершення первинного дослідження втручання в групах частково зблизилися, що є важливим для коректної інтерпретації довгострокових відмінностей.

Важливим результатом DPP/DPPOS стала ідентифікація підгруп пацієнтів, у яких профілактична ефективність метформіну була найбільш вираженою. Довгострокові аналізи показали, що абсолютна і відносна користь не є однаковою для всіх осіб із прediабетом; більш виражений ефект спостерігався у частини пацієнтів із вищим вихідним метаболічним ризиком, зокрема у молодших осіб, при більшій гіперглікемії та при вираженому ожирінні. ADA 2026 рекомендує особливо розглядати метформін для дорослих із високим ризиком, зокрема віком 25-59 років за індексу маси тіла ≥35 кг/м², вищої глікемії натще або HbA1c, а також за наявності гестаційного цукрового діабету в анамнезі. Важливою є популяція жінок із гестаційним цукровим діабетом в анамнезі. У відповідному аналізі DPP у жінок із попереднім гестаційним діабетом та порушеною толерантністю до глюкози як метформін, так і інтенсивна зміна способу життя істотно знижували подальший ризик ЦД2. Саме ці дані підтримують селективний, а не універсальний підхід до медикаментозної профілактики.

Інші препарати при прediабеті. Здатність затримувати розвиток ЦД2 продемонстрована й для інших фармакологічних втручань, однак ефективність профілактики сама по собі не визначає доцільності широкого застосування препарату в практично асимптомній популяції. Показовим є дослідження ACT NOW, у якому 602 пацієнти із порушеною толерантністю до глюкози були рандомізовані до піоглітазону або плацебо. Протягом медіани спостереження 2,4 року щорічна частота розвитку ЦД2 становила 2,1% у групі піоглітазону та 7,6% у групі плацебо; HR переходу до діабету становило 0,28 (95% ДІ 0,16-0,49; p <0,001). Нормалізація толерантності до глюкози спостерігалася у 48% проти 28% учасників відповідно.

Водночас піоглітазон асоціювався зі збільшенням маси тіла та набряками, що суттєво обмежує привабливість його широкого застосування виключно з профілактичною метою. Ці результати підкреслюють, що допустимий рівень фармакотерапевтичного ризикув популяції без сформованого ЦД2 є нижчим, ніж при лікуванні маніфестного захворювання. ADA 2026 зазначає, що попри наявність даних щодо профілактичної ефективності інших фармакологічних втручань саме метформін має найбільш тривалу доказову базу для застосування з метою профілактики ЦД 2 для ретельно відібраних пацієнтів високого ризику.

Місце медикаментозної профілактики. Фармакологічна профілактика ЦД2 для пацієнтів із прediабетом має ґрунтуватися на індивідуальній оцінці ризику прогресування метаболічних порушень, а не на прагненні досягти нормативних значень глікемії як ізольованої терапевтичної цілі. Доцільність медикаментозного втручання визначається, насамперед, очікуваною абсолютною користю, яка є найбільшою у пацієнтів із високою ймовірністю розвитку ЦД2.

Серед лікарських засобів метформін має найбільш переконливе поєднання тривалого клінічного досвіду, доступності, добре охарактеризованого профілю безпеки та доказів довгострокової профілактичної ефективності. Водночас величина його ефекту є неоднаковою в різних категоріях пацієнтів, що

обґрунтовує селективне, а не універсальне призначення при прediабеті. Медикаментозна профілактика повинна залишатися складовою комплексної стратегії зниження кардіометаболічного ризику, а не заміною контролю маси тіла, раціонального харчування та достатньої фізичної активності.

Особливості застосування пероральних цукрознижувальних препаратів у спеціальних групах пацієнтів визначаються взаємодією фармакологічних властивостей конкретного засобу з функціональним резервом органів, коморбідністю та індивідуальним профілем ризику. Тому клінічно раціональна фармакотерапія не може ґрунтуватися лише на величині глюкозо-знижувального ефекту або формальній належності препарату до певного класу. Вона потребує одночасної оцінки фармакокінетичних обмежень, ризику небажаних реакцій, потенціалу органопротекції, терапевтичного тягаря та здатності пацієнта безпечно дотримуватися призначеної схеми лікування.

У літніх пацієнтів ключовими модифікаторами фармакотерапії є зниження функціонального резерву, зміни ниркової елімінації, саркопенія, синдром старечої астенії, когнітивні порушення та поліпрагмазія. За цих умов особливого значення набуває мінімізація гіпоглікемії та функціонально значущих небажаних наслідків. Деінтенсифікація терапії за перевищення потенційної шкоди або терапевтичного тягаря над очікуваною користю є складовою персоніфікованої геріатричної фармакотерапії, а не ознакою терапевтичної невдачі.

ХХН і печінкова патологія принципово змінюють як фармакокінетику цукрознижувальних препаратів, так і критерії їх раціонального вибору. При ХХН принципове значення має розмежування ризику накопичення препарату, потреби в корекції дози та наявності незалежної нефропротекторної дії. Результати досліджень CREDENCE, DAPA-CKD та EMPA-KIDNEY сформували доказову основу для застосування іНЗКТГ-2 як органопротективної стратегії, ефекти якої виходять за межі безпосереднього глікемічного контролю. При хронічній патології печінки однаково важливими є стадія фіброзу, наявність декомпенсації, функція нирок і метаболічний фенотип. Дані щодо метформіну при цирозі

залишаються переважно обсерваційними та гетерогенними, тоді як результати щодо піоглітазону й іНЗКТГ-2 при МАСХП/МАСГ слід інтерпретувати з чітким розмежуванням гістологічних, неінвазивних сурогатних і клінічних кінцевих точок.

При поєднанні ЦД2 та ожиріння вплив препарату на масу тіла стає самостійним критерієм терапевтичної цінності поряд із глікемічним, серцево-судинним і нирковим профілем. Пероральний семаглутид демонструє можливість одночасного досягнення виражених глікемічного та вагознижувального ефектів, тоді як інші пероральні класи залежно від механізму дії характеризуються помірним зниженням, нейтральним впливом або збільшенням маси тіла. Предіабет, своєю чергою, потребує особливо суворої оцінки співвідношення користі та ризику, оскільки фармакологічне втручання здійснюється до формування ЦД2. Дані DPP і DPPOS підтримують селективне застосування метформіну для пацієнтів із високим ризиком прогресування, але водночас підтверджують фундаментальну роль модифікації способу життя як основи профілактичної стратегії.

Оптимальна фармакотерапія спеціальних груп пацієнтів визначається не універсальним «найкращим» препаратом, а відповідністю механізму дії, фармакокінетики, органопротективного потенціалу та профілю безпеки конкретного засобу клініко-метаболічному фенотипу пацієнта. Саме такий підхід дозволяє поєднати ефективний контроль глікемії з мінімізацією фармакотерапевтичного ризику та модифікацією довгострокового **прогнозу.**

ВИСНОВКИ

Фармакологія пероральних цукрознижувальних лікарських засобів є одним із найбільш динамічних напрямів сучасної фармакотерапії. Протягом останніх десятиліть відбулася суттєва трансформація уявлень про можливості медикаментозної корекції цукрового діабету 2 типу - від переважно симптоматичного контролю гіперглікемії до комплексного впливу на патофізіологічні механізми захворювання, кардіометаболічний ризик та ураження органів-мішеней. Розширення спектру фармакологічних мішеней і поява лікарських засобів із принципово новими механізмами дії сформували підґрунтя для переходу від уніфікованих алгоритмів лікування до персоніфікованої фармакотерапії.

Сучасний арсенал пероральних цукрознижувальних лікарських засобів представлений фармакологічно неоднорідними класами, які впливають на різні ланки регуляції вуглеводного та енергетичного обміну. Зниження печінкового глюконеогенезу, підвищення чутливості периферійних тканин до інсуліну, стимуляція секреції інсуліну, модуляція інкретинової відповіді, пригнічення кишкового розщеплення та всмоктування вуглеводів, а також збільшення ниркової екскреції глюкози дозволяють здійснювати диференційований вплив на основні патофізіологічні механізми цукрового діабету 2 типу. Така багатовекторність створює фармакологічне підґрунтя для раціональної монотерапії та комбінованого застосування препаратів із взаємодоповнюючими механізмами дії.

Метформін упродовж тривалого часу залишається одним із базових препаратів фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Його клініко-фармакологічна цінність визначається достатньою цукрознижувальною активністю, низьким ризиком гіпоглікемії при монотерапії, нейтральним або помірно сприятливим впливом на масу тіла, значним досвідом застосування та доступністю. Водночас сучасна концепція лікування поступово відходить від

універсальної моделі, за якої однакова послідовність призначення цукрознижувальних препаратів застосовується до всіх пацієнтів. Вибір стартової та подальшої терапії дедалі більше визначається індивідуальним кардіоваскулярним, нирковим і метаболічним профілем пацієнта.

Препарати сульфонілсечовини продовжують відігравати певну роль у фармакотерапії завдяки вираженому цукрознижувальному ефекту, доступності та значному досвіду клінічного застосування. Разом із тим стимуляція секреції інсуліну незалежно від актуальної потреби організму в ньому обумовлює необхідність урахування ризику гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Фармакокінетичні й фармакодинамічні відмінності між окремими представниками класу мають принципове значення для їх раціонального застосування. Тому вибір конкретного препарату, дози та режиму прийому повинен здійснюватися з урахуванням віку, характеру харчування, функції нирок, супутніх захворювань і ризику гіпоглікемічних станів.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 стали важливим етапом розвитку інкретин-орієнтованої фармакотерапії. Підвищення концентрації ендогенних інкретинових гормонів забезпечує глюкозозалежну стимуляцію секреції інсуліну та пригнічення секреції глюкагону. Завдяки такому механізму препарати характеризуються низьким ризиком гіпоглікемії та переважно нейтральним впливом на масу тіла. Важливими перевагами є пероральний шлях введення та добра переносимість. Водночас фармакокінетичні відмінності між представниками класу, зокрема особливості елімінації та необхідність корекції дози при зниженні функції нирок, визначають потребу в диференційованому виборі конкретного препарату.

Однією з найбільш значущих фармакологічних інновацій стало впровадження інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. Їх механізм дії принципово відрізняється від традиційних цукрознижувальних засобів і базується на зменшенні реабсорбції глюкози у проксимальних канальцях нирок із подальшим збільшенням глюкозурії. Інсуліннезалежний

характер дії забезпечує низький ризик гіпоглікемії при застосуванні без препаратів, здатних її спричиняти. Значення цього класу сьогодні значно виходить за межі контролю глікемії. Вплив на гемодинамічні, ниркові та метаболічні механізми визначив формування концепції кардіоренального захисту та розширив сферу застосування окремих представників класу за межі власне цукрового діабету.

Саме поява препаратів із доведеними органопротекторними властивостями стала одним із ключових чинників перегляду традиційної глюкозоцентричної парадигми. Контроль глікованого гемоглобіну залишається важливою терапевтичною метою, проте він уже не є єдиним критерієм раціональності фармакотерапії. Значення мають вплив препарату на ризик серцево-судинних подій, розвиток і прогресування серцевої недостатності, функцію нирок, масу тіла, ризик гіпоглікемії та загальний прогноз пацієнта.

Тіазолідиндіони, інгібітори α-глюкозидази та інші пероральні цукрознижувальні препарати доповнюють можливості медикаментозного впливу на окремі патофізіологічні компоненти цукрового діабету 2 типу. Їх використання визначається індивідуальною клінічною ситуацією та потребує зіставлення потенційної користі з ризиком небажаних реакцій. Це особливо демонструє важливість фармакологічного підходу до вибору терапії: належність препарату до певного класу сама по собі не визначає доцільність його призначення без урахування механізму дії, фармакокінетики, профілю безпеки та особливостей конкретного пацієнта.

Суттєвого розвитку набуває пероральна інкретин-орієнтована фармакотерапія. Тривалий час пептидна природа агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 обмежувала можливість їх перорального застосування через ферментативну деградацію та низьку проникність у шлунково-кишковому тракті. Розроблення спеціальних технологій доставки дозволило частково подолати ці фармацевтичні та фармакокінетичні бар’єри. Поява пероральних форм інкретинових препаратів демонструє, що сучасний

розвиток фармакології визначається не лише пошуком нових молекулярних мішеней, але й удосконаленням способів доставки вже відомих терапевтично активних молекул.

Особливий науковий інтерес становить подальший розвиток мультирецепторного впливу на інкретинові та метаболічні сигнальні шляхи. Фармакологічна модуляція декількох рецепторних систем потенційно дозволяє одночасно впливати на глікемічний контроль, апетит, споживання енергії, масу тіла та інші компоненти кардіометаболічного ризику. Розвиток цього напряму свідчить про поступовий перехід від корекції окремого метаболічного порушення до комплексного фармакологічного управління взаємопов'язаними патогенетичними механізмами.

Не менш перспективним напрямом є створення нових непептидних молекул, здатних активувати відповідні рецепторні та внутрішньоклітинні сигнальні системи та водночас мати фармакокінетичні властивості, придатні для перорального застосування. Подолання необхідності ін'єкційного введення потенційно може підвищувати зручність лікування та прихильність пацієнтів до тривалої фармакотерапії. Водночас місце нових молекул у клінічній практиці повинне визначатися результатами повноцінної оцінки їх довгострокової ефективності та безпеки.

Перспективи вивчення фармакології пероральних цукрознижувальних засобів пов'язані також із розробленням препаратів, спрямованих на нові молекулярні мішені, оптимізацією фармакокінетичних характеристик існуючих засобів та створенням раціональних фіксованих комбінацій. Поєднання механізмів дії, що впливають на різні ланки патогенезу, дозволяє потенційно підвищити ефективність терапії без пропорційного збільшення ризику небажаних явищ. Фіксовані комбінації можуть також зменшувати медикаментозне навантаження та спрощувати схему лікування, що дуже важливе в умовах поліморбідності та поліпрагмазії.

Подальший розвиток персоніфікованої фармакотерапії передбачає поступовий перехід від вибору препарату переважно за показниками глікемії до комплексної оцінки фенотипу пацієнта. Вік, тривалість захворювання, ступінь збереження функції β-клітин, вираженість інсулінорезистентності, наявність ожиріння, серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки, ризик гіпоглікемії та супутня фармакотерапія мають безпосередньо впливати на вибір терапевтичної стратегії.

Особливого значення набуває оцінка функції нирок і печінки, оскільки вона визначає не лише вибір препарату, але й особливості його дозування, елімінації та потенційного накопичення. Раціональна фармакотерапія потребує врахування можливих фармакокінетичних і фармакодинамічних лікарських взаємодій, особливо для пацієнтів із мультиморбідністю, які одночасно отримують антигіпертензивні, гіполіпідемічні, антитромботичні та інші лікарські засоби.

Безпека залишається невід’ємною складовою оцінки будь-якого цукрознижувального препарату. Ризик гіпоглікемії, небажаний вплив на масу тіла, шлунково-кишкові реакції, зміни водно-електролітного балансу, специфічні для окремих фармакологічних класів небажані явища та потенційні лікарські взаємодії повинні оцінюватися поряд із цукрознижувальною ефективністю. Саме співвідношення користі та ризику, а не максимальна фармакологічна активність препарату, є визначальним принципом раціонального вибору довготривалої терапії.

Важливим аспектом ефективності фармакотерапії є прихильність пацієнта до лікування. Навіть препарати з високою фармакологічною активністю не забезпечують очікуваного результату за умови нерегулярного прийому. Тому кратність застосування, залежність прийому від їжі, кількість одночасно призначених препаратів, переносимість та зручність лікарської форми мають розглядатися як важливі компоненти реальної ефективності терапії. У цьому

контексті вдосконалення пероральних лікарських форм та фіксованих комбінацій має не лише фармацевтичне, але й клінічне значення.

Підсумовуючи вище наведене, можна зробити висновок, що фармакологія пероральних цукрознижувальних лікарських засобів вступила в якісно новий етап розвитку. Її сучасна концепція передбачає не просто фармакологічне зниження концентрації глюкози, а комплексне управління перебігом цукрового діабету 2 типу та асоційованими з ним метаболічними, серцево-судинними й нирковими ризиками. Цукрознижувальний ефект залишається фундаментальною характеристикою препарату, однак його клінічна цінність дедалі більше визначається сукупністю метаболічних та органопротекторних властивостей, профілем безпеки й можливістю тривалого застосування.

Майбутнє пероральної цукрознижувальної фармакотерапії пов’язане з подальшим розширенням спектру молекулярних мішеней, розвитком інкретин-орієнтованих та мультирецепторних підходів, створенням непептидних пероральних агоністів, удосконаленням систем доставки лікарських речовин і впровадженням раціональних комбінованих препаратів. Водночас принциповим напрямом залишається персоніфікація вибору фармакотерапії з урахуванням не тільки рівня глікемії, але й кардіоренального та метаболічного фенотипу пацієнта.

Таким чином, стратегічною метою сучасної фармакології пероральних цукрознижувальних лікарських засобів є досягнення стійкого глікемічного контролю при мінімальному ризику небажаних реакцій, одночасного зниження кардіометаболічного та ниркового ризику, попередження прогресування ускладнень і збереження функції органів-мішеней. Поєднання фундаментальних знань про механізми дії лікарських засобів із принципами доказової та персоніфікованої фармакотерапії створює основу для оптимального вибору лікування та визначає подальший напрям розвитку фармакологічної корекції цукрового діабету 2 типу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
2. Ma Q, Li Y, Wang M, Tang Z, Wang T, Liu C, Wang C, Zhao B. Progress in Metabonomics of Type 2 Diabetes Mellitus. Molecules. 2018 Jul 23;23(7):1834. doi: 10.3390/molecules23071834. PMID: 30041493; PMCID: PMC6100487.
3. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Cell Biochem. 2013 Mar;114(3):525-31. doi: 10.1002/jcb.24402. PMID: 22991242.
4. Golden TN, Simmons RA. Immune dysfunction in developmental programming of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2021 Apr;17(4):235-245. doi: 10.1038/s41574-020-00464-z. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33526907; PMCID: PMC7969450.
5. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. Gerontology. 2014;60(3):189-96. doi: 10.1159/000356747. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24457898.
6. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. PLoS One. 2018 Mar 20;13(3):e0194127. doi: 10.1371/journal.pone.0194127. PMID: 29558518; PMCID: PMC5860745.
7. Sun CA, Taylor K, Levin S, Renda SM, Han HR. Factors associated with missed appointments by adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 Mar;9(1):e001819. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001819. PMID: 33674280; PMCID: PMC7938983.
8. Amaral VRS, Ribeiro ÍJS, Rocha RM. Factors associated with knowledge of the disease in people with type 2 diabetes mellitus. Invest Educ Enferm. 2021 Feb;39(1):e02. doi: 10.17533/udea.iee.v39n1e02. PMID: 33687806; PMCID: PMC7987281.

9. Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rsheed AMB, AlRasheed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, Hassali MA, Alrasheedy AA, Al Harbi NG, Alqahtani A. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. Diabetes Metab Syndr. 2018 Sep;12(5):791-794. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.004. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29678605.
10. Cheng MK, Guo YY, Zhang ZY, Kang XN, Wang D, Ren HH, Yuan G. Predictive role of weight-adjusted waist index in diabetic peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Med. 2025 Dec;57(1):2522970. doi: 10.1080/07853890.2025.2522970. Epub 2025 Jun 23. PMID: 40551587; PMCID: PMC12931302.
11. Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress - a modifiable risk factor. Nat Rev Endocrinol. 2017 Sep;13(9):547-560. doi: 10.1038/nrendo.2017.64. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28664919.
12. Nadal JF, Gutiérrez PC. ¿Es necesario el tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 2 y los factores de riesgo cardiovascular? [Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: is comprehensive treatment required?]. Med Clin (Barc). 2013 Sep;141 Suppl 2:7-13. Spanish. doi: 10.1016/S0025-7753(13)70057-5. PMID: 24444518.
13. Yang L, He Z, Tang X, Liu J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Feb;25(2):225-31. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835af154. PMID: 23269036.
14. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9. PMID: 27159875; PMCID: PMC4890267.
15. Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, Herrera-Valenzuela T. Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus]. Rev Med Chil. 2018 Mar;146(3):362-372. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018000300362. PMID: 29999107.

16. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci. 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: 10.1111/nyas.13217. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27750377; PMCID: PMC5334212.

17. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep;18(9):599-612. doi: 10.1038/s41575-021-00448-y. Epub 2021 May 10. PMID: 33972770.

18. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc Diabetol. 2018 Aug 31;17(1):121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3. PMID: 30170601; PMCID: PMC6117983.

19. Strain WD, Paldánius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol. 2018 Apr 18;17(1):57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2. Erratum in: Cardiovasc Diabetol. 2021 Jun 11;20(1):120. doi: 10.1186/s12933-021-01307-5. PMID: 29669543; PMCID: PMC5905152.

20. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. Curr Diab Rep. 2016 Sep;16(9):87. doi: 10.1007/s11892-016-0775-x. PMID: 27491830; PMCID: PMC5528145.

21. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2018 Jul;14(7):390-403. doi: 10.1038/s41574-018-0016-2. PMID: 29728598.

22. Gundmi S, Maiya AG, Bhat AK, Ravishankar N, Hande MH, Rajagopal KV. Hand dysfunction in type 2 diabetes mellitus: Systematic review with meta-analysis. Ann Phys Rehabil Med. 2018 Mar;61(2):99-104. doi: 10.1016/j.rehab.2017.12.006. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29366905.

23. Reusch JE, Bridenstine M, Regensteiner JG. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. Rev Endocr Metab Disord. 2013 Mar;14(1):77-86. doi: 10.1007/s11154-012-9234-4. PMID: 23299658; PMCID: PMC3593997.

24. Dandel M, Wallukat G, Hetzer R. Letter to the Editor regarding the article "The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions". Heart Fail Rev. 2018 Sep;23(5):817-818. doi: 10.1007/s10741-018-9725-9. PMID: 29982970.

25. Nici J, Hom J. Neuropsychological function in type 2 diabetes mellitus. Appl Neuropsychol Adult. 2019 Nov-Dec;26(6):513-521. doi: 10.1080/23279095.2018.1455683. Epub 2018 May 4. PMID: 29727212.

26. Davidson MH. Potential impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular pathophysiology in type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2014 May;126(3):56-65. doi: 10.3810/pgm.2014.05.2756. PMID: 24918792.

27. Yu CG, Fu Y, Fang Y, Zhang N, Sun RX, Zhao D, Feng YM, Zhang BY. Fighting Type-2 Diabetes: Present and Future Perspectives. Curr Med Chem. 2019;26(10):1891-1907. doi: 10.2174/0929867324666171009115356. PMID: 28990512.

28. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2018 Jan 5;15(1):78. doi: 10.3390/ijerph15010078. PMID: 29304014; PMCID: PMC5800177.

29. Padberg I, Peter E, González-Maldonado S, Witt H, Mueller M, Weis T, Bethan B, Liebenberg V, Wiemer J, Katus HA, Rein D, Schatz P. A new metabolomic signature in type-2 diabetes mellitus and its pathophysiology. PLoS One. 2014 Jan 17;9(1):e85082. doi: 10.1371/journal.pone.0085082. PMID: 24465478; PMCID: PMC3894948.

30. Vrakopoulou GZ, Theodoropoulos C, Kalles V, Zografos G, Almpanopoulos K. Type 2 diabetes mellitus status in obese patients following sleeve gastrectomy or one anastomosis gastric bypass. Sci Rep. 2021 Feb 24;11(1):4421. doi: 10.1038/s41598-021-83807-8. PMID: 33627710; PMCID: PMC7904834.

31. Mitrakou A, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2017;15(1):19-29. doi: 10.2174/1570161114666160822154816. PMID: 27550054.

32. Escalada FJ. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 [The physiology of glucagon-like peptide-1 and its role in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus]. Med Clin (Barc). 2014;143 Suppl 2:2-7. Spanish. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70101-0. PMID: 25326836.

33. Lau DC, Teoh H. Benefits of modest weight loss on the management of type 2 diabetes mellitus. Can J Diabetes. 2013 Apr;37(2):128-34. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.03.023. Epub 2013 Apr 23. PMID: 24070804.

34. German CA, Shapiro MD. Type 2 diabetes mellitus in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the hazardous intersection of cardiometabolic and genetic risk. Eur J Prev Cardiol. 2022 Jan 11;28(16):1817-1818. doi: 10.1093/eurjpc/zwab057. PMID: 33961017.

35. Yoon NA, Diano S. Hypothalamic glucose-sensing mechanisms. Diabetologia. 2021 May;64(5):985-993. doi: 10.1007/s00125-021-05395-6. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544170; PMCID: PMC8087998.

36. Cheng MK, Guo YY, Zhang ZY, Kang XN, Wang D, Ren HH, Yuan G. Predictive role of weight-adjusted waist index in diabetic peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Med. 2025 Dec;57(1):2522970. doi: 10.1080/07853890.2025.2522970. Epub 2025 Jun 23. PMID: 40551587; PMCID: PMC12931302.

37. Pagidipati NJ, Deedwania P. A Comprehensive Cardiovascular-Renal-Metabolic Risk Reduction Approach to Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Med. 2021 Sep;134(9):1076-1084. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.04.024. Epub 2021 May 23. PMID: 34029524.

38. Zhao Z, Zheng N, Zhang T, Zhang C, Li Y, Lan M, Zhang N, Li H, Ai H, Liu D. Cardiorenal protection with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes

mellitus and chronic coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a registry cross-sectional study. Cardiovasc Diabetol. 2025 Apr 26;24(1):185. doi: 10.1186/s12933-025-02678-9. PMID: 40287715; PMCID: PMC12034169.

39. Zhu Z, Zhang Y, Bai R, Yang R, Shan Z, Ma C, Yang J, Sun D. Association of Genetic Polymorphisms in MicroRNAs With Type 2 Diabetes Mellitus in a Chinese Population. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Feb 8;11:587561. doi: 10.3389/fendo.2020.587561. PMID: 33628196; PMCID: PMC7897684.

40. Zhao Y, Liu Y, Yi F, Zhang J, Xu Z, Liu Y, Tao Y. Type 2 diabetes mellitus impaired nasal immunity and increased the risk of hyposmia in COVID-19 mild pneumonia patients. Int Immunopharmacol. 2021 Apr;93:107406. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107406. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33601246; PMCID: PMC7826056.

41. Huang J, Li R, Liu N, Yi N, Zheng H, Zhang Q, Zhou L, Zhou L, Hu R, Lu B. Liver fibrosis is independently associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2021 Nov;12(11):2019-2027. doi: 10.1111/jdi.13562. Epub 2021 Aug 8. PMID: 33943028; PMCID: PMC8565423.

42. Gao C, Fu X, Chu Q, Li J, Shu G. Relationship Between the ApoE Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Complications. Genet Test Mol Biomarkers. 2021 Feb;25(2):111-115. doi: 10.1089/gtmb.2020.0130. PMID: 33596139.

43. Liu M, Pei J, Zeng C, Xin Y, Tang P, Hu X. Association and predictive value of the triglyceride glucose-weight adjusted waist index for cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. Sci Rep. 2025 Jul 8;15(1):24573. doi: 10.1038/s41598-025-08580-4. PMID: 40628839; PMCID: PMC12238582.

44. Gao S, Zhang H, Long C, Xing Z. Association Between Obesity and Microvascular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Front

Endocrinol (Lausanne). 2021 Oct 26;12:719515. doi: 10.3389/fendo.2021.719515. PMID: 34764938; PMCID: PMC8576347.

45. Rottenkolber M, Gar C, Then C, Wanger L, Sacco V, Banning F, Potzel AL, Kern-Matschilles S, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Grallert H, Hesse N, Seissler J, Lechner A. A Pathophysiology of Type 2 Diabetes Unrelated to Metabolic Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Apr 23;106(5):1460-1471. doi: 10.1210/clinem/dgab057. PMID: 33515032; PMCID: PMC8063234.
46. Hung WC, Hung WW, Tsai HJ, Chang CC, Chiu YW, Hwang SJ, Kuo MC, Chen SC, Dai CY, Tsai YC. The Association of Targeted Gut Microbiota with Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Med Sci. 2021 Jan 1;18(2):511-519. doi: 10.7150/ijms.51164. PMID: 33390820; PMCID: PMC7757146.
47. Škrha J Jr. Diabetes, Lipids, and CV Risk. Curr Atheroscler Rep. 2021 Jan 19;23(3):8. doi: 10.1007/s11883-021-00905-8. PMID: 33464402.
48. Palermo A, Maggi D, Maurizi AR, Pozzilli P, Buzzetti R. Prevention of type 2 diabetes mellitus: is it feasible? Diabetes Metab Res Rev. 2014 Mar;30 Suppl 1:4-12. doi: 10.1002/dmrr.2513. PMID: 24353270.
49. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776086; PMCID: PMC5552828.
50. Garcia-Hernandez SC, Porchia LM, Pacheco-Soto BT, López-Bayghen E, Gonzalez-Mejia ME. Metformin does not improve insulin sensitivity over hypocaloric diets in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review of 12 studies. Gynecol Endocrinol. 2021 Nov;37(11):968-976. doi: 10.1080/09513590.2021.1913114. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33899646.
51. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776081.

52. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1586-1593. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770321.

53. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016 Feb;65(2):20-9. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26773926.

54. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, Weinkove D, Schuster E, Greene ND, Gems D. Metformin retards aging in C. elegans by altering microbial folate and methionine metabolism. Cell. 2013 Mar 28;153(1):228-39. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.035. PMID: 23540700; PMCID: PMC3898468.

55. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. J Clin Invest. 2013 Sep;123(9):3693-700. doi: 10.1172/JCI67232. Epub 2013 Sep 3. PMID: 23999444; PMCID: PMC3754250.

56. Wang GS, Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. J Intensive Care Med. 2019 Nov-Dec;34(11-12):863-876. doi: 10.1177/0885066618793385. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30126348.

57. Mallik R, Chowdhury TA. Metformin in cancer. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Sep;143:409-419. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.023. Epub 2018 May 26. PMID: 29807101.

58. Kathuria D, Raul AD, Wanjari P, Bharatam PV. Biguanides: Species with versatile therapeutic applications. Eur J Med Chem. 2021 Jul 5;219:113378. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113378. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33857729.

59. Han YE, Hwang S, Kim JH, Byun JW, Yoon JS, Lee EJ. Biguanides Metformin and Phenformin Generate Therapeutic Effects via AMP-Activated Protein Kinase/Extracellular-Regulated Kinase Pathways in an In Vitro Model of Graves' Orbitopathy. Thyroid. 2018 Apr;28(4):528-536. doi: 10.1089/thy.2017.0338. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29589999.

60. Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. Biochem J. 2014 Sep 15;462(3):475-87. doi: 10.1042/BJ20140620. PMID: 25017630; PMCID: PMC4148174.

61. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. Nature. 2013 Feb 14;494(7436):256-60. doi: 10.1038/nature11808. Epub 2013 Jan 6. PMID: 23292513; PMCID: PMC3573218.

62. Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, Pamidipati KC, Landó LF, Lee CJ, Patel H, Bergman BK. Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2025 Oct 4;406(10511):1484-1496. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01774-X. Epub 2025 Sep 17. Erratum in: Lancet. 2025 Oct 4;406(10511):1472. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01961-0. PMID: 40975112.

63. Dunne F, Newman C, Alvarez-Iglesias A, Ferguson J, Smyth A, Browne M, O'Shea P, Devane D, Gillespie P, Bogdanet D, Kgosidialwa O, Egan A, Finn Y, Gaffney G, Khattak A, O'Keeffe D, Liew A, O'Donnell M. Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Oct 24;330(16):1547-1556. doi: 10.1001/jama.2023.19869. PMID: 37786390; PMCID: PMC10548359.

64. Ramzan S, Timmins P, Hasan SS, Babar ZU. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment in economically developed countries. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019 Feb;19(1):5-14. doi: 10.1080/14737167.2018.1513790. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30146917.

65. Di Lullo L, Mangano M, Ronco C, Barbera V, De Pascalis A, Bellasi A, Russo D, Di Iorio B, Cozzolino M. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: What to expect from new oral hypoglycemic

agents. Diabetes Metab Syndr. 2017 Nov;11 Suppl 1:S295-S305. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.005. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28292575.

66. Heyward J, Christopher J, Sarkar S, Shin JI, Kalyani RR, Alexander GC. Ambulatory noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in the United States, 2015 to 2019. Diabetes Obes Metab. 2021 Aug;23(8):1843-1850. doi: 10.1111/dom.14408. Epub 2021 May 6. PMID: 33881795.

67. Piera-Mardemootoo C, Lambert P, Faillie JL. Efficacy of metformin on glycemic control and weight in drug-naive type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Therapie. 2021 Nov-Dec;76(6):647-656. doi: 10.1016/j.therap.2018.01.006. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29605144.

68. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul;29(5):347-56. doi: 10.1002/dmrr.2403. PMID: 23463735.

69. Yan XF, Ni Q, Wei JP, Lin L. A systematic review and meta-analysis of type 2 diabetes mellitus treatment based on the "three-typed syndrome differentiation" theory in Chinese medicine. Chin J Integr Med. 2014 Aug;20(8):633-40. doi: 10.1007/s11655-013-1462-2. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23918234.

70. Minze MG, Klein MS, Jernigan MJ, Wise SL, Frugé K. Once-weekly exenatide: an extended-duration glucagon-like peptide agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2013 Jun;33(6):627-38. doi: 10.1002/phar.1240. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23553357.

71. Xie X, Chen Y, Wang P, Hu M. Treatment preference for once-weekly versus once-daily DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med. 2026 Dec;58(1):2603036. doi: 10.1080/07853890.2025.2603036. Epub 2025 Dec 26. PMID: 41454522; PMCID: PMC12777819.

72. Hanefeld M, Raccah D, Monnier L. Individualized, patient-centered use of lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug

Metab Toxicol. 2017 Mar;13(3):311-321. doi: 10.1080/17425255.2017.1251579. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27776453.

73. Tsotra F, Kappel M, Peristeris P, Bader G, Levi E, Lister N, Malhotra A, Ostwald DA. The societal impact of early intensified treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. J Comp Eff Res. 2022 Nov;11(16):1185-1199. doi: 10.2217/cer-2022-0110. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36170017.

74. Ramzan S, Timmins P, Hasan SS, Babar ZU. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment in economically developed countries. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019 Feb;19(1):5-14. doi: 10.1080/14737167.2018.1513790. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30146917.

75. Heintjes EM, Overbeek JA, Hall GC, Prieto-Alhambra D, Lapi F, Hammar N, Bezemer ID. Factors Associated with Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Choice Across Four European Countries. Clin Ther. 2017 Nov;39(11):2296-2310.e14. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.016. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29108837.

76. Yu CG, Fu Y, Fang Y, Zhang N, Sun RX, Zhao D, Feng YM, Zhang BY. Fighting Type-2 Diabetes: Present and Future Perspectives. Curr Med Chem. 2019;26(10):1891-1907. doi: 10.2174/0929867324666171009115356. PMID: 28990512.

77. Aronson R. Optimizing glycemic control: lixisenatide and basal insulin in combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013 Nov;6(6):603-12. doi: 10.1586/17512433.2013.842465. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24147558.

78. Boels AM, Hart HE, Rutten GE, Vos RC. Personalised treatment targets in type 2 diabetes patients: The Dutch approach. Prim Care Diabetes. 2017 Feb;11(1):71-77. doi: 10.1016/j.pcd.2016.08.001. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27633894.

79. Perreault L, Skyler JS, Rosenstock J. Novel therapies with precision mechanisms for type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2021

Jun;17(6):364-377. doi: 10.1038/s41574-021-00489-y. Epub 2021 May 4. PMID: 33948015.

80. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, Mathieu C, Pedersen SD, Davies M. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2023 Aug 26;402(10403):720-730. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37364590.

81. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. Drugs. 2021 Jun;81(9):1003-1030. doi: 10.1007/s40265-021-01499-w. Epub 2021 May 8. PMID: 33964002; PMCID: PMC8217049.

82. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, Konig M; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. N Engl J Med. 2023 Sep 7;389(10):877-888. doi: 10.1056/NEJMoa2302392. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37351564.

83. Gao L, Ji L, Yan X, Cheng Z, Zhang X, Sun W, Ma J, Song W, Liu Y, Lin X, Pang W, Cao H, Chen B, Li Z, Lu X; RECAM Study Group. Efficacy and safety of chiglitazar add-on to metformin in type 2 diabetes mellitus (RECAM study). Diabetes Obes Metab. 2025 Nov;27(11):6243-6253. doi: 10.1111/dom.70009. Epub 2025 Aug 22. PMID: 40842343.

84. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):473-481. doi: 10.1111/dom.12854. Epub 2017 Feb 22. PMID: 27987248.

85. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, Henderson M, Platt RW, Filion KB. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. Pediatrics. 2021 Mar;147(3):e20201610. doi: 10.1542/peds.2020-1610. PMID: 33608415.

86. Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation. Am J Physiol Cell Physiol. 2021 May 1;320(5):C873-C879. doi: 10.1152/ajpcell.00604.2020. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33689478; PMCID: PMC8163577.

87. Ambrosio-Albuquerque EP, Cusioli LF, Bergamasco R, Sinópolis Gigliolli AA, Lupepsa L, Paupitz BR, Barbieri PA, Borin-Carvalho LA, de Brito Portela-Castro AL. Metformin environmental exposure: A systematic review. Environ Toxicol Pharmacol. 2021 Apr;83:103588. doi: 10.1016/j.etap.2021.103588. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460803.

88. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER 3rd, Appel LJ, Yeh HC. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. Diabetes Care. 2021 Jul;44(7):1462-1471. doi: 10.2337/dc20-2257. Epub 2021 May 18. PMID: 34006565; PMCID: PMC8323185.

89. Lu G, Wu Z, Shang J, Xie Z, Chen C, Zhang C. The effects of metformin on autophagy. Biomed Pharmacother. 2021 May;137:111286. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111286. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33524789.

90. Piera-Mardemootoo C, Lambert P, Faillie JL. Efficacy of metformin on glycemic control and weight in drug-naive type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Therapie. 2021 Nov-Dec;76(6):647-656. doi: 10.1016/j.therap.2018.01.006. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29605144.

91. Cunha Júnior AD, Bragagnoli AC, Costa FO, Carvalheira JBC. Repurposing metformin for the treatment of gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol. 2021 May 7;27(17):1883-1904. doi: 10.3748/wjg.v27.i17.1883. PMID: 34007128; PMCID: PMC8108031.

92. Giaccari A, Solini A, Frontoni S, Del Prato S. Metformin Benefits: Another Example for Alternative Energy Substrate Mechanism? Diabetes Care. 2021

Mar;44(3):647-654. doi: 10.2337/dc20-1964. PMID: 33608326; PMCID: PMC7896249.

93. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 5;6(6):CD012906. doi: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. PMID: 32501595; PMCID: PMC7386876.

94. Shaik AR, Singh P, Shaik C, Kohli S, Vohora D, Ferrari SL. Metformin: Is It the Well Wisher of Bone Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus? Calcif Tissue Int. 2021 Jun;108(6):693-707. doi: 10.1007/s00223-021-00805-8. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797562.

95. Mbara KC, Mofo Mato PE, Driver C, Nzuza S, Mkhombo NT, Gcwensa SK, Mcobothi EN, Owira PM. Metformin turns 62 in pharmacotherapy: Emergence of non-glycaemic effects and potential novel therapeutic applications. Eur J Pharmacol. 2021 May 5;898:173934. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173934. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33609563.

96. Devane D, Gillespie P, Bogdanet D, Kgosidialwa O, Egan A, Finn Y, Gaffney G, Khattak A, O'Keeffe D, Liew A, O'Donnell M. Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Oct 24;330(16):1547-1556. doi: 10.1001/jama.2023.19869. PMID: 37786390; PMCID: PMC10548359.

97. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. Sci Rep. 2021 Apr 29;11(1):9240. doi: 10.1038/s41598-021-88650-5. PMID: 33927270; PMCID: PMC8085032.

98. Kułaczkowska ZM, Wróbel M, Rokicka D, Gąsior M, Strojek K. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review. Endokrynol Pol. 2021;72(2):163-170. doi: 10.5603/EP.a2021.0033. PMID: 33970481.

99. Song A, Zhang C, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. Biomed Pharmacother. 2021 Jun;138:111454. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33714781.

100. Tan FCJH, Ang SB, Bee YM. Metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: An evidence-based review. Ann Acad Med Singap. 2021 Feb;50(2):159-170. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020464. PMID: 33733259.

101. Rajgopal RK, Kochhar RS. Efficacy and Cardiovascular Safety of Metformin. Curr Drug Saf. 2021;16(2):165-177. doi: 10.2174/1574886315666210106142244. PMID: 33413067.

102. Li T, Providencia R, Mu N, Yin Y, Chen M, Wang Y, Liu M, Yu L, Gu C, Ma H. Association of metformin monotherapy or combined therapy with cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2021 Jan 30;20(1):30. doi: 10.1186/s12933-020-01202-5. PMID: 33516224; PMCID: PMC7847575.

103. Jaromy M, Miller JD. Pharmacologic mechanisms underlying antidiabetic drug metformin's chemopreventive effect against colorectal cancer. Eur J Pharmacol. 2021 Apr 15;897:173956. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173956. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33617821.

104. Varikasuvu SR, Pérez-López FR, Thangappazham B, Raj H, Vykunta A. Effect of metformin intervention on circulating irisin levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and collaborative meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2022 Mar;38(3):207-212. doi: 10.1080/09513590.2021.1998439. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779689.

105. Varikasuvu SR, Pérez-López FR, Thangappazham B, Raj H, Vykunta A. Effect of metformin intervention on circulating irisin levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and collaborative meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2022 Mar;38(3):207-212. doi: 10.1080/09513590.2021.1998439. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779689.

106. Farkhondeh T, Amirabadizadeh A, Aramjoo H, Llorens S, Roshanravan B, Saeedi F, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. Impact of Metformin on Cancer Biomarkers in Non-Diabetic Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Curr Oncol. 2021 Apr 6;28(2):1412-1423. doi: 10.3390/curroncol28020134. PMID: 33917520; PMCID: PMC8167716.

107. Gebregergish SB, Hashim M, Heeg B, Wilke T, Rauland M, Hostalek U. The cost-effectiveness of metformin in pre-diabetics: a systematic literature review of health economic evaluations. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020 Apr;20(2):207-219. doi: 10.1080/14737167.2020.1688146. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31674846.

108. Orloff J, Min JY, Mushlin A, Flory J. Safety and effectiveness of metformin in patients with reduced renal function: A systematic review. Diabetes Obes Metab. 2021 Sep;23(9):2035-2047. doi: 10.1111/dom.14440. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34009711.

109. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E; SID-AMD joint Panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Mar 10;31(3):699-704. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.031. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33549430.

110. Lohmann AE, Goodwin PJ. Diabetes, metformin and breast cancer: a tangled web. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):285-286. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.014. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33516777.

111. Zangiabadian M, Nejadghaderi SA, Zahmatkesh MM, Hajikhani B, Mirsaeidi M, Nasiri MJ. The Efficacy and Potential Mechanisms of Metformin in the Treatment of COVID-19 in the Diabetics: A Systematic Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 19;12:645194. doi: 10.3389/fendo.2021.645194. PMID: 33815295; PMCID: PMC8017386.

112. Rajjoub Al-Mahdi EA, Barrios V, Zamorano JL. Metformin in the era of new antidiabetics. Future Cardiol. 2021 May;17(3):475-485. doi: 10.2217/fca-2020-0195. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33754810.

113. Brosnahan GM, Wang W, Gitomer B, Struemph T, George D, You Z, Nowak KL, Klawitter J, Chonchol MB. Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study. Am J Kidney Dis. 2022 Apr;79(4):518-526. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.026. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34391872; PMCID: PMC8837717.

114. Sadasivam B, Fatima Z, Atal S. Metformin recalls: regulatory background, concerns and challenges. Wien Klin Wochenschr. 2021 Aug;133(15-16):851-854. doi: 10.1007/s00508-021-01822-1. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33620576.

115. Hu H, Wang J, Li X, Shen L, Shi D, Meng J. The Effect of Metformin on Aminotransferase Levels, Metabolic Parameters and Body Mass Index in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Metaanalysis. Curr Pharm Des. 2021;27(29):3235-3243. doi: 10.2174/1381612827666210315144821. PMID: 33719959.

116. Sutkowska E, Fortuna P, Wisniewski J, Sutkowska K, Hodurek P, Gamian A, Kaluza B. Low metformin dose and its therapeutic serum concentration in prediabetes. Sci Rep. 2021 Jun 3;11(1):11684. doi: 10.1038/s41598-021-91174-7. PMID: 34083618; PMCID: PMC8175603.

117. Izumida T, Imamura T. Therapeutic Strategy for Metformin-Associated Lactic Acidosis. Crit Care Med. 2021 Apr 1;49(4):e460-e461. doi: 10.1097/CCM.0000000000004805. PMID: 33731621.

118. Huang CC, Chou CH, Yang YS, Ho HN, Shun CT, Wen WF, Chen SU, Chen MJ. Metformin: a novel promising option for fertility preservation during cyclophosphamide-based chemotherapy. Mol Hum Reprod. 2021 Jan 22;27(1):gaaa084. doi: 10.1093/molehr/gaaa084. PMID: 33543290; PMCID: PMC8494485.

119. Nava MLD, Viola V, Aguilar M, Bryant MS, Nambi V, Armamento-Villareal R, Qualls C, Villareal DT. Metformin added to lifestyle intervention for physical function in older adults with obesity (DEMFOS trial): a randomised controlled trial. Lancet Healthy Longev. 2026 Jul;7(7):100883. doi: 10.1016/j.lanhl.2026.100883. Epub 2026 Jul 30. PMID: 42532077.

120. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 5;6(6):CD012906. doi: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. PMID: 32501595; PMCID: PMC7386876.

121. Arvind A, Memel ZN, Philpotts LL, Zheng H, Corey KE, Simon TG. Thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, meglitinides, sulfonylureas, and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. Metabolism. 2021 Jul;120:154780. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154780. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33891949; PMCID: PMC8217281.

122. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. Diabetes Care. 2017 May;40(5):706-714. doi: 10.2337/dc16-1943. PMID: 28428321.

123. Leonard CE, Hennessy S, Han X, Siscovick DS, Flory JH, Deo R. Pro- and Antiarrhythmic Actions of Sulfonylureas: Mechanistic and Clinical Evidence. Trends Endocrinol Metab. 2017 Aug;28(8):561-586. doi: 10.1016/j.tem.2017.04.003. Epub 2017 May 22. PMID: 28545784; PMCID: PMC5522643.

124. McGowan LD, Roumie CL. Sulfonylureas as second line treatment for type 2 diabetes. BMJ. 2018 Jul 18;362:k3041. doi: 10.1136/bmj.k3041. PMID: 30021790.

125. Dawed AY, Yee SW, Zhou K, van Leeuwen N, Zhang Y, Siddiqui MK, Etheridge A, Innocenti F, Xu F, Li JH, Beulens JW, van der Heijden AA, Slieker RC, Chang YC, Mercader JM, Kaur V, Witte JS, Lee MTM, Kamatani Y,

Momozawa Y, Kubo M, Palmer CNA, Florez JC, Hedderson MM, 't Hart LM, Giacomini KM, Pearson ER; for MetGen Plus, for the DIRECT Consortium; MetGen Plus investigators:. Genome-Wide Meta-analysis Identifies Genetic Variants Associated With Glycemic Response to Sulfonylureas. Diabetes Care. 2021 Dec;44(12):2673-2682. doi: 10.2337/dc21-1152. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34607834; PMCID: PMC8669535.

126. Pop LM, Lingvay I. The Infamous, Famous Sulfonylureas and Cardiovascular Safety: Much Ado About Nothing? Curr Diab Rep. 2017 Oct 23;17(12):124. doi: 10.1007/s11892-017-0954-4. PMID: 29063276.

127. Grant JS, Graven LJ. Progressing From Metformin to Sulfonylureas or Meglitinides. Workplace Health Saf. 2016 Sep;64(9):433-9. doi: 10.1177/2165079916644263. PMID: 27621259.

128. Chen Y, Du L, Li L, Ma J, Geng X, Yao X, Liu G, Sun X. Cancer risk of sulfonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. J Diabetes. 2017 May;9(5):482-494. doi: 10.1111/1753-0407.12435. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27273872.

129. Henquin JC. Misunderstandings and controversies about the insulin-secreting properties of antidiabetic sulfonylureas. Biochimie. 2017 Dec;143:3-9. doi: 10.1016/j.biochi.2017.07.002. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711685.

130. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, Lonergan M, Rodgers LR, Jones AG, Hamilton WT, Sattar N, Janmohamed S, Holman RR, Pearson ER, Shields BM, Hattersley AT; MASTERMIND Consortium. Sex and BMI Alter the Benefits and Risks of Sulfonylureas and Thiazolidinediones in Type 2 Diabetes: A Framework for Evaluating Stratification Using Routine Clinical and Individual Trial Data. Diabetes Care. 2018 Sep;41(9):1844-1853. doi: 10.2337/dc18-0344. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30072404; PMCID: PMC6591127.

131. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. Diabetes Res Clin

Pract. 2018 Sep;143:1-14. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.028. Epub 2018 May 24. PMID: 29802958.

132. Gebrie D, Getnet D, Manyazewal T. Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2021 Jan 8;11(1):137. doi: 10.1038/s41598-020-80603-8. PMID: 33420333; PMCID: PMC7794474.

133. Packer M. Are physicians neglecting the risk of heart failure in diabetic patients who are receiving sulfonylureas? Lessons from the TOSCA.IT trial. Eur J Heart Fail. 2018 Jan;20(1):49-51. doi: 10.1002/ejhf.1093. PMID: 29388338.

134. Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion KB, Suissa S. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. Am J Med. 2018 Mar;131(3):317.e11-317.e22. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.09.044. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29032229.

135. Wang MT, Huang YL, Lai JH, Lee CH, Wang PC, Pan HY, Lin C, Liou JT, Hsu YJ. Association Between Specificity of Sulfonylureas to Cardiac Mitochondrial KATP Channels and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2022 May 1;45(5):1276-1287. doi: 10.2337/dc21-1779. PMID: 35294529.

136. Viardot A. Der Stellenwert des Sulfonylharnstoffes Gliclazid im Vergleich zu neueren oralen Antidiabetika. Ther Umsch. 2017;74(8):423-431. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000936. PMID: 29461148.

137. Singh H, Venkatesan V. Treatment of 'Diabesity': Beyond Pharmacotherapy. Curr Drug Targets. 2018;19(14):1672-1682. doi: 10.2174/1389450119666180621093833. PMID: 29929463.

138. Ling S, Zaccardi F, Lawson C, Seidu SI, Davies MJ, Khunti K. Glucose Control, Sulfonylureas, and Insulin Treatment in Elderly People With Type 2 Diabetes and Risk of Severe Hypoglycemia and Death: An Observational Study. Diabetes

Care. 2021 Apr;44(4):915-924. doi: 10.2337/dc20-0876. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33541857.

139. Sklepinski S, Ratzki-Leewing AA, Herrin J, Swarna KS, Deng Y, Polley EC, Neumiller JJ, Galindo RJ, Umpierrez GE, Ross JS, Brito JP, Montori VM, Mickelson MM, McCoy RG. Comparative effectiveness of sulfonylureas on kidney outcomes in adults with type 2 diabetes and moderate cardiovascular risk: a target trial emulation. BMJ Open Diabetes Res Care. 2026 May 21;14(3):e005775. doi: 10.1136/bmjdrc-2025-005775. PMID: 42167878; PMCID: PMC13202062.

140. Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. BMJ. 2018 Jul 18;362:k2693. doi: 10.1136/bmj.k2693. PMID: 30021781; PMCID: PMC6050517.

141. Al-Omary FAM. Gliclazide. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2017;42:125-192. doi: 10.1016/bs.podrm.2017.02.003. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28431776.

142. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Sep;143:1-14. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.028. Epub 2018 May 24. PMID: 29802958.

143. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539916.

144. Martins JB, Dipp T, Schaan BD, Lehnen AM. Gliclazide Enhances Exercise Performance and Recovery of Muscle Strength in Healthy Trained Individuals: A Randomized Controlled Trial. Eur J Sport Sci. 2026 Apr;26(4):e70155. doi: 10.1002/ejsc.70155. PMID: 41818607; PMCID: PMC13140689.

145. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet. 2024 Jul 13;404(10448):145-155. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3. Epub 2024 May 18. PMID: 38772405.

146. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. Diabetologia. 2013 Sep;56(9):1925-33. doi: 10.1007/s00125-013-2940-y. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23793713.

147. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090.

148. Sadikot S, Jothydev K, Zargar AH, Ahmad J, Arvind SR, Saboo B. Clinical practice points for diabetes management during RAMADAN fast. Diabetes Metab Syndr. 2017 Dec;11 Suppl 2:S811-S819. doi: 10.1016/j.dsx.2017.06.003. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28629656.

149. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2026. Diabetes Care. 2026. Vol. 49, Suppl. 1. P. S183-S215. DOI: https://doi.org/10.2337/dc26-S009.

150. Davies M. J., Aroda V. R., Collins B. S. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes

(EASD). Diabetes Care. 2022. Vol. 45, No. 11. P. 2753-2786. DOI: https://doi.org/10.2337/dci22-0034.

151. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Molecular Biology of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels. Endocrine Reviews. 1999. Vol. 20, No. 2. P. 101-135. DOI: https://doi.org/10.1210/edrv.20.2.0361.

152. Hansen A. M. K., Christensen I. T., Hansen J. B., Carr R. D., Ashcroft F. M., Wahl P. Differential interactions of nateglinide and repaglinide on the human beta-cell sulphonylurea receptor 1. Diabetes. 2002. Vol. 51, No. 9. P. 2789-2795. DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2789.

153. Dabrowski M., Wahl P., Holmes W. E., Ashcroft F. M. Effect of repaglinide on cloned beta cell, cardiac and smooth muscle types of ATP-sensitive potassium channels. Diabetologia. 2001. Vol. 44, No. 6. P. 747-756. DOI: https://doi.org/10.1007/s001250051684.

154. Repaglinide tablets: prescribing information. DailyMed [Electronic resource]. Revised May 2025. URL: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=cb995e92-295e-4638-a064-978211f5afe1.

155. Bidstrup T. B., Bjørnsdottir I., Sidelmann U. G., Thomsen M. S., Hansen K. T. CYP2C8 and CYP3A4 are the principal enzymes involved in the human in vitro biotransformation of the insulin secretagogue repaglinide. British Journal of Clinical Pharmacology. 2003. Vol. 56, No. 3. P. 305-314. DOI: https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2003.01862.x.

156. Sharma R., Balesano A., Doran A. C., Walker G. S., Obach R. S. Human cytochrome P4502C8 metabolizes repaglinide to 4′-hydroxyrepaglinide, not 3′-hydroxyrepaglinide. Drug Metabolism and Disposition. 2025. Vol. 53, No. 11. Art. 100177. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dmd.2025.100177.

157. Kajosaari L. I., Niemi M., Neuvonen M., Laitila J., Neuvonen P. J., Backman J. T. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide.

Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2005. Vol. 78, No. 4. P. 388-399. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.07.005.

158. Piha M. O. W., Cajanus K., Engström M. T. et al. Candesartan Has No Clinically Meaningful Effect on the Plasma Concentrations of Cytochrome P450 2C8 Substrate Repaglinide in Humans. Drug Metabolism and Disposition. 2024. Vol. 52, No. 12. P. 1388-1395. DOI: https://doi.org/10.1124/dmd.124.001798.

159. Alanazi M. M. Nateglinide: A comprehensive profile. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. 2025. Vol. 50. P. 43-96. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2024.10.002.

160. Nateglinide tablets: prescribing information. DailyMed [Electronic resource]. Updated January 7, 2025. URL: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b17ead66-dc11-4e54-9ba6-00619510f27b.

161. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes – 2026. Diabetes Care. 2026. Vol. 49, Suppl. 1. P. S132-S149. DOI: https://doi.org/10.2337/dc26-S006.

162. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes – 2026. Diabetes Care. 2026. Vol. 49, Suppl. 1. P. S277–S296. DOI: https://doi.org/10.2337/dc26-S013.

163. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2026. Diabetes Care. 2026. Vol. 49, Suppl. 1. P. S166-S182. DOI: https://doi.org/10.2337/dc26-S008.

164. Marbury T. C., Ruckle J. L., Hatorp V. et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2000. Vol. 67, No. 1. P. 7-15. DOI: https://doi.org/10.1067/mcp.2000.103973.

165. Hatorp V., Walther K. H., Christensen M. S., Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. Journal

of Clinical Pharmacology. 2000. Vol. 40, No. 2. P. 142-152. DOI: https://doi.org/10.1177/00912700022008793.

166. Tornio A., Filppula A. M., Kailari O. et al. Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2014. Vol. 96, No. 4. P. 498-507. DOI: https://doi.org/10.1038/clpt.2014.141.

167. Inoue T., Shibahara N., Miyagawa K. et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2003. Vol. 41, No. 8. P. 350-357. DOI: https://doi.org/10.5414/CPP41350.

168. Rosenstock J., Hassman D. R., Madder R. D. et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. Diabetes Care. 2004. Vol. 27, No. 6. P. 1265-1270. DOI: https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1265.

169. Sohda T, Mizuno K, Imamiya E, Sugiyama Y, Fujita T, Kawamatsu Y. Studies on antidiabetic agents. II. Synthesis of 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)-benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1982 Oct;30(10):3580-600. doi: 10.1248/cpb.30.3580. PMID: 7160012.

170. Fujita T, Sugiyama Y, Taketomi S, Sohda T, Kawamatsu Y, Iwatsuka H, Suzuoki Z. Reduction of insulin resistance in obese and/or diabetic animals by 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878, U-63,287, ciglitazone), a new antidiabetic agent. Diabetes. 1983 Sep;32(9):804-10. doi: 10.2337/diab.32.9.804. PMID: 6354788.

171. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). J Biol Chem. 1995;270(22):12953–12956. doi:10.1074/jbc.270.22.12953.

172. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes. 1998;47(4):507–514. doi:10.2337/diabetes.47.4.507.

173. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, Evans RM. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. Nat Med. 2013;19(5):557–566. doi:10.1038/nm.3159.

174. Parker J. C. Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. Advanced Drug Delivery Reviews. 2002;54(9):1173–1197. doi:10.1016/S0169-409X(02)00093-5.

175. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2002;18(Suppl 2):S10–S15. doi:10.1002/dmrr.249.

176. Yasmin S, Jayaprakash V. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. Eur J Med Chem. 2017 Jan 27;126:879-893. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.12.020. Epub 2016 Dec 10. PMID: 27988463.

177. Dubois M., Vantyghem M.-C., Schoonjans K., Pattou F. Thiazolidinediones in type 2 diabetes. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ). Annales d'Endocrinologie. 2002;63(6 Pt 1):511–523.

178. Kuzuya T. The development of thiazolidinedione drugs as anti-diabetic agents. Nihon Rinsho. 2000 Feb;58(2):364-369. Japanese. PMID: 10707559.

179. Gottlieb S. Company played down drug's risks, report says: Rezulin (troglitazone). FDA History Exhibits.. BMJ. 2001 Mar 24;322(7288):696. PMID: 11264205; PMCID: PMC1119902.

180. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D. Incidence of idiopathic acute liver failure and hospitalized liver injury in patients treated with troglitazone. Am J Gastroenterol. 2003 Jan;98(1):175-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07175.x. PMID: 12526954.

181. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. Drug Saf. 2014

Nov;37 Suppl 1(Suppl 1):S9-17. doi: 10.1007/s40264-014-0182-7. PMID: 25352324; PMCID: PMC4212154.

182. Devchand PR, Liu T, Altman RB, FitzGerald GA, Schadt EE. The Pioglitazone Trek via Human PPAR Gamma: From Discovery to a Medicine at the FDA and Beyond. Front Pharmacol. 2018 Oct 4;9:1093. doi: 10.3389/fphar.2018.01093. PMID: 30337873; PMCID: PMC6180177.
183. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. J Clin Invest. 2000 Dec;106(11):1305-7. doi: 10.1172/JCI11705. PMID: 11104782; PMCID: PMC387251.
184. Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Feb 26;12:624112. doi: 10.3389/fendo.2021.624112. PMID: 33716977; PMCID: PMC7953066.
185. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351(11):1106–1118. doi:10.1056/NEJMra041001.
186. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. Diabetes Metab Res Rev. 2002 Mar-Apr;18 Suppl 2:S10-5. doi: 10.1002/dmrr.249. PMID: 11921433.
187. Camp HS, Li O, Wise SC, Hong YH, Frankowski CL, Shen X, Vanbogelen R, Leff T. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by troglitazone and rosiglitazone. Diabetes. 2000 Apr;49(4):539-47. doi: 10.2337/diabetes.49.4.539. PMID: 10871190.
188. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. Diabet Med. 1999 Mar;16(3):179-192. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00023.x. PMID: 10227562.
189. Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. Clin Pharmacokinet. 2007;46(1):1-12. doi: 10.2165/00003088-200746010-00001. PMID: 17201456.
190. Hanefeld M. Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone. Int J Clin Pract Suppl. 2001 Sep;(121):19-25. PMID: 11594240.

191. Sood V., Colleran K.M., Burge M.R.. Thiazolidinediones: A Comparative Review of Approved Uses. Diabetes Technology & Therapeutics. 2000. 2: 429 - 440. DOI:10.1089/15209150050194297

192. Loi CM, Young M, Randinitis E, Vassos A, Koup JR. Clinical pharmacokinetics of troglitazone. Clin Pharmacokinet. 1999 Aug;37(2):91-104. doi: 10.2165/00003088-199937020-00001. PMID: 10496299.

193. Baba S. Pioglitazone: a review of Japanese clinical studies. Curr Med Res Opin. 2001;17(3):166-89. doi: 10.1185/0300799039117059. PMID: 11900311.

194. Cox PJ, Ryan DA, Hollis FJ, Harris AM, Miller AK, Vousden M, Cowley H. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans. Drug Metab Dispos. 2000 Jul;28(7):772-780. PMID: 10859151.

195. Jaakkola T, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Pioglitazone is metabolised by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: potential for interactions with CYP2C8 inhibitors. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006 Jul;99(1):44-51. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_437.x. PMID: 16867170.

196. Jaakkola T, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics of pioglitazone. Clin Pharmacol Ther. 2005 May;77(5):404-14. doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.266. PMID: 15900286.

197. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshyenko O, Jetter A, Stehle S, Tsahuridu M, Meineke I, Brockmöller J, Fuhr U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. Clin Pharmacol Ther. 2006 Dec;80(6):657-67. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.008. PMID: 17178266.

198. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W,

Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PMID: 16214598.

199. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. Cell Metab. 2014 Oct 7;20(4):573-91. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.005. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25242225; PMCID: PMC4192012.

200. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):916-917. doi: 10.1056/NEJM199803263381314. PMID: 9518284.

201. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. Annu Rev Med. 2001;52:239-257. doi: 10.1146/annurev.med.52.1.239. PMID: 11160777.

202. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. Diabetes. 2005 Aug;54(8):2460-2470. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2460. PMID: 16046315.

203. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Jan 5;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927. PMID: 28057658; PMCID: PMC5223642.

204. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2457-71. doi: 10.1056/NEJMoa072761. Epub 2007 May 21. Erratum in: N Engl J Med. 2007 Jul 5;357(1):100. PMID: 17517853.

205. Nesto, R. W., Bell, D., Bonow, R. O., Fonseca, V., Grundy, S. M., Horton, E. S., Le Winter, M., Porte, D., Semenkovich, C. F., Smith, S., Young, L. H., & Kahn, R. (2003). Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A Consensus Statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation, 108(23), 2941-2948. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103683.99399.7E

206. Tang WH. Do thiazolidinediones cause heart failure? A critical review. Cleve Clin J Med. 2006 Apr;73(4):390-397. doi: 10.3949/ccjm.73.4.390. Erratum in: Cleve Clin J Med. 2006 Jun;73(6):588. PMID: 16610400.

207. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Thiazolidinediones. [Updated 2018 Jun 6]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548390/

208. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ. 2009 Jan 6;180(1):32-39. doi: 10.1503/cmaj.080486. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19073651; PMCID: PMC2612065.

209. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, Han J. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2018 Apr;7(4):1070-1080. doi: 10.1002/cam4.1354. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29476615; PMCID: PMC5911601.

210. Baddam S, Banka AV, Divity S, Sandesara M, Vityala Y. Association between pioglitazone use and bladder cancer: A systematic review. Bladder (San Franc). 2024 Dec 17;11(4):e21200023. doi: 10.14440/bladder.2024.0039. PMID: 39944518; PMCID: PMC11810689.

211. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan

1;49(Supplement_1):S61-S88. doi: 10.2337/dc26-S004. PMID: 41358897; PMCID: PMC12690184.

212. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S, Williams DF. Diabetic macular edema associated with glitazone use. Retina. 2006 May-Jun;26(5):562-570. doi: 10.1097/00006982-200605000-00011. PMID: 16770264.

213. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):916-22. doi: 10.2337/dc10-1068. PMID: 21447663; PMCID: PMC3064051.

214. Bischoff H. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition. Eur J Clin Invest. 1994 Aug;24 Suppl 3:3-10. PMID: 8001624.

215. Hanefeld M. The role of acarbose in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 1998 Jul-Aug;12(4):228-237. doi: 10.1016/s1056-8727(97)00123-2. PMID: 9647342.

216. Campbell LK, White JR, Campbell RK. Acarbose: Its Role in the Treatment of Diabetes Mellitus. Annals of Pharmacotherapy. 1996;30(11):1255-1262. doi:10.1177/106002809603001110

217. Sels JP, Nauta JJ, Menheere PP, Wolffenbuttel BH, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Miglitol (Bay m 1099) has no extraintestinal effects on glucose control in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1996 Oct;42(4):503-6. doi: 10.1046/j.1365-2125.1996.44216.x. PMID: 8904624; PMCID: PMC2042697.

218. Göke B, Fuder H, Wieckhorst G, Theiss U, Stridde E, Littke T, Kleist P, Arnold R, Lücker PW. Voglibose (AO-128) is an efficient alpha-glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve. Digestion. 1995;56(6):493-501. doi: 10.1159/000201282. PMID: 8536820.

219. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane

Database Syst Rev. 2005 Apr 18;2005(2):CD003639. doi: 10.1002/14651858.CD003639.pub2. PMID: 15846673; PMCID: PMC8406605.

220. Van de Laar FA. Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(6):1189-95. doi: 10.2147/vhrm.s3119. PMID: 19337532; PMCID: PMC2663450.

221. Wehmeier UF, Piepersberg W. Biotechnology and molecular biology of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. Appl Microbiol Biotechnol. 2004 Feb;63(6):613-25. doi: 10.1007/s00253-003-1477-2. Epub 2003 Dec 11. PMID: 14669056.

222. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. Drugs. 1999 Jan;57(1):19-29. doi: 10.2165/00003495-199957010-00003. PMID: 9951949.

223. Derosa G, Maffioli P. α-Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. Arch Med Sci. 2012 Nov 9;8(5):899-906. doi: 10.5114/aoms.2012.31621. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23185202; PMCID: PMC3506243.

224. Akmal M, Patel P, Wadhwa R. Alpha Glucosidase Inhibitors. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/

225. Joshi SR, Standl E, Tong N, Shah P, Kalra S, Rathod R. Therapeutic potential of α-glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(13):1959-81. doi: 10.1517/14656566.2015.1070827. PMID: 26255950.

226. Corathers SD, Peavie S, Salehi M. Complications of diabetes therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013 Dec;42(4):947-70. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.005. Epub 2013 Aug 12. PMID: 24286957; PMCID: PMC6533625.

227. Salvatore T, Giugliano D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of Acarbose. Clin Pharmacokinet. 1996 Feb;30(2):94-106. doi: 10.2165/00003088-199630020-00002. PMID: 8906894.

228. Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. Drugs. 1993 Dec;46(6):1025-54. doi: 10.2165/00003495-199346060-00007. Erratum in: Drugs 1994 Dec;48(6):929. PMID: 7510610.

229. Dabhi AS, Bhatt NR, Shah MJ. Voglibose: an alpha glucosidase inhibitor. J Clin Diagn Res. 2013 Dec;7(12):3023-3027. doi: 10.7860/JCDR/2013/6373.3838. Epub 2013 Dec 15. PMID: 24551718; PMCID: PMC3919386.

230. Sels JP, Huijberts MS, Wolffenbuttel BH. Miglitol, a new alpha-glucosidase inhibitor. Expert Opin Pharmacother. 1999 Nov;1(1):149-56. doi: 10.1517/14656566.1.1.149. PMID: 11249557.

231. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Suppl 1):S183-S215. doi: 10.2337/dc26-S009. PMID: 41358900; PMCID: PMC12690185.

232. Kalra S. Alpha glucosidase inhibitors. J Pak Med Assoc. 2014 Apr;64(4):474-476. PMID: 24864650.

233. Mannucci E, Gallo M, Pintaudi B, Targher G, Candido R, Giaccari A, Monami M; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. All-cause mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes treated with alpha-glucosidase inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022 Feb;32(2):511-514. doi: 10.1016/j.numecd.2021.10.010. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34893404.

234. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2072-2077. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08905-5. PMID: 12086760.

235. Coleman RL, Scott CAB, Lang Z, Bethel MA, Tuomilehto J, Holman RR. Meta-analysis of the impact of alpha-glucosidase inhibitors on incident diabetes

and cardiovascular outcomes. Cardiovasc Diabetol. 2019 Oct 17;18(1):135. doi: 10.1186/s12933-019-0933-y. PMID: 31623625; PMCID: PMC6798440.

236. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Lancet. 2009 May 9;373(9675):1607-1614. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60222-1. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19395079.

237. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2072-2077. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08905-5. PMID: 12086760.

238. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. Diabetologia. 2004 Jun;47(6):969-75; discussion 976-977. doi: 10.1007/s00125-004-1409-4. Epub 2004 May 26. PMID: 15164169.

239. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. Endocr Pract. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:25-30. doi: 10.4158/EP.12.S1.25. PMID: 16627376.

240. Nauck M. A., Müller T. D. Incretin hormones and type 2 diabetes. Diabetologia. 2023. Vol. 66, No. 10. P. 1780-1795. DOI: 10.1007/s00125-023-05956-x.

241. Nauck M. A., Quast D. R., Wefers J., Pfeiffer A. F. H. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update. Diabetes Obes Metab. 2021. Vol. 23, Suppl. 3. P. 5-29. DOI: 10.1111/dom.14496.

242. Thornberry N. A., Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009. Vol. 23, No. 4. P. 479-486. DOI: 10.1016/j.beem.2009.03.004.

243. Nabeno M., Akahoshi F., Kishida H., Miyaguchi I., Tanaka Y., Ishii S. et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. Biochem Biophys Res Commun. 2013. Vol. 434, No. 2. P. 191-196. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.010.

244. Sitagliptin tablets: prescribing information. DailyMed. U.S. National Library of Medicine. URL: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5fa5aa67-455e-4ac6-864d-268a91286432.

245. Galvus 50 mg Tablets (vildagliptin): Summary of Product Characteristics. electronic Medicines Compendium (emc). URL: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6225/smpc.

246. Saxagliptin tablets: prescribing information. DailyMed. U.S. National Library of Medicine. URL: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6e8d8c4f-96eb-4b64-9c8c-4a5448a23a78.

247. Tradjenta (linagliptin tablets): prescribing information. DailyMed. U.S. National Library of Medicine. URL: https://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c797ea5c-cab7-494b-9044-27eba0cfe40f.

248. Alogliptin tablets: prescribing information. DailyMed. U.S. National Library of Medicine. URL: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?audience=professional&setid=f2ad6d21-8060-42c7-8b3f-ad80085dc022.

249. GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes – Glycemic Outcomes. N Engl J Med. 2022. Vol. 387, No. 12. P. 1063-1074. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.

250. Scirica B. M., Bhatt D. L., Braunwald E. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013. Vol. 369, No. 14. P. 1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.

251. White W. B., Cannon C. P., Heller S. R. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013. Vol. 369, No. 14. P. 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.

252. Green J. B., Bethel M. A., Armstrong P. W. et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015. Vol. 373, No. 3. P. 232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

253. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O. E. et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA. 2019. Vol. 321, No. 1. P. 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.

254. Rosenstock J., Kahn S. E., Johansen O. E. et al.; CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. JAMA. 2019. Vol. 322, No. 12. P. 1155-1166. DOI: 10.1001/jama.2019.13772.

255. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2026. Diabetes Care. 2026. Vol. 49, Suppl. 1. P. S246-S260. DOI: 10.2337/dc26-S011.

256. Tuersun A., Hou G., Cheng G. Pancreatitis and pancreatic cancer risk among patients with type 2 diabetes receiving dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther. 2024. Vol. 46, No. 8. P. 650-656. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.06.015. Corrigendum: Clin Ther. 2025. Vol. 47, No. 1. P. 113. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.11.010.

257. Yang Y. S., Kornelius E., Wang Y. H., Lo S. C., Huang C. N. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and recurrent pancreatitis risk among patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Front Pharmacol. 2024. Vol. 15. Article 1341363. DOI: 10.3389/fphar.2024.1341363.

258. Liu S. D., Chen W. T., Chi C. C. Association between medication use and bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020. Vol. 156, No. 8. P. 891-900. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1587.

259. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. U.S. Food and Drug Administration. 2015. URL: https://www.fda.gov/media/93280/download.

260. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet 387(10027):1513–1530. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16) 00618-8

261. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J et al (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414(6865):782–787. https://doi.org/10.1038/414782a

262. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al (2022) IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 183: 109119. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119

263. The Lancet Planetary Health (2022) Striving for zero hunger in an uncertain world. Lancet Planet Health 6(6):e455. https://doi.org/10. 1016/S2542-5196(22)00126-7

264. Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X et al (2016) Variations in diabetes prevalence in low-, middle-, and high-income countries: results from the prospective urban and rural epidemiological study. Diabetes Care 39(5):780–787. https://doi.org/10.2337/dc15-2338

265. Danielli S, Coffey T, Ashrafian H, Darzi A (2021) Systematic review into city interventions to address obesity. EClinicalMedicine 32: 100710. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100710

266. Chow CK, Ramasundarahettige C, Hu W et al (2018) Availability and affordability of essential medicines for diabetes across highincome, middle-income, and low-income countries: a prospective epidemiological study. Lancet Diabetes Endocrinol 6(10):798–808. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30233-X

267. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ (2011) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus–present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol 8(4):228–236. https://doi.org/10.1038/nrendo. 2011.183

268. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A et al (2017) Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 3:17016. https://doi.org/10. 1038/nrdp.2017.16

269. Green A, Hede SM, Patterson CC et al (2021) Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. Diabetologia 64(12):2741–2750. https://doi.org/10. 1007/s00125-021-05571-8

270. Rosengren, A., Dikaiou, P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. Diabetologia 66, 425–437 (2023). https://doi.org/10.1007/s00125-022-05857-5

271. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al (2018) Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 379(7):633–644. https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1800256

272. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N et al (2019) Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. Circulation 139(16):1900 – 1912. https://doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.118.037454

273. Hedén Ståhl C, Lind M, Svensson AM et al (2017) Long-term excess risk of stroke in people with Type 2 diabetes in Sweden according to blood pressure

level: a population-based case-control study. Diabet Med 34(4):522–530. https://doi.org/10.1111/dme. 13292

274. Rosengren A, Edqvist J, Rawshani A et al (2018) Excess risk of hospitalisation for heart failure among people with type 2 diabetes. Diabetologia 61(11):2300–2309.

275. https://doi.org/10.1007/s00125- 018-4700-5

276. Rosengren A, Vestberg D, Svensson AM et al (2015) Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study. Lancet Diabetes Endocrinol 3(11):876– 885. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00292-2

277. Marso SP, Hiatt WR (2006) Peripheral arterial disease in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 47(5):921–929. https://doi.org/10. 1016/j.jacc.2005.09.065

278. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M (2015) Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 3(3):198–206. https://doi.org/10.1016/ S2213-8587(14)70248-7

279. Peters SA, Huxley RR, Sattar N, Woodward M (2015) Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications. Curr Cardiovasc Risk Rep 9(7):36. https://doi.org/10.1007/ s12170-015-0462-5

280. Bergström G, Persson M, Adiels M et al (2021) Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. Circulation 144(12):916–929. https://doi.org/10.1161/ CIRCULATIONAHA.121.055340

281. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(2):73–81.

282. Arnold SV, Kosiborod M, Wang J, Fenici P, Gannedahl G, LoCasale RJ. Burden of cardio-renal-metabolic conditions in adults with type 2 diabetes

within the Diabetes Collaborative Registry. Diabetes Obes Metab. 2018;20(8):2000–3.

283. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia. 2013;56(4):686–95.

284. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Cardiovascular protection with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: does it apply to all patients? Diabetes Obes Metab. 2020;12:68.

285. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003;63(1):225–32.

286. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345(12):861–9.

287. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345(12):851–60.

288. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345(12):870–8.

289. Lou QL, Ouyang XJ, Gu LB, Mo YZ, Ma R, Nan J, et al. Chronic kidney disease and associated cardiovascular risk factors in chinese with type 2 diabetes. Diabetes Metab J. 2012;36(6):433–42.

290. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int. 2006;69(11):2057–63.

291. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(8):3182–6.

292. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.N Engl J Med. 2004;351(13):1296–305.

293. Giorgino, F., Vora, J., Fenici, P. et al. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. Cardiovasc Diabetol 19, 196 (2020). https://doi.org/10.1186/s12933-020-01163-9

294. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, et al. 2019. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 42:416–26

295. Gerstein HC,Miller ME, Byington RP,Goff DC Jr., Bigger JT, et al. 2008. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J.Med.* 358:2545–59

296. Raza S, Osasan S, Sethia S, Batool T, Bambhroliya Z, Sandrugu J, Lowe M, Okunlola O, Hamid P. A Systematic Review of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Sympathetic Nervous System Inhibition: An Underrated Mechanism of Cardiorenal Protection. Cureus. 2022 Jun 25;14(6):e26313. doi: 10.7759/cureus.26313. PMID: 35898359; PMCID: PMC9309722.

297. Ferrannini G, Savarese G, Cosentino F. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. Heart Fail Clin. 2022 Oct;18(4):551-559. doi: 10.1016/j.hfc.2022.03.009. PMID: 36216485.

298. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021 Feb 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197224; PMCID: PMC8017904.

299. Keller DM, Ahmed N, Tariq H, Walgamage M, Walgamage T, Mohammed A, Chou JT-T, Kałużna-Oleksy M, Lesiak M, Straburzyńska-Migaj E. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure–A Concise Review. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(6):1470. https://doi.org/10.3390/jcm11061470

300. Erdem S, Titus A, Patel D, Patel NN, Sattar Y, Glazier J, Alraies MC. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Scoping Review of the Positive Implications on Cardiovascular and Renal Health and Dynamics for Clinical Practice. Cureus. 2023 Apr 8;15(4):e37310. doi: 10.7759/cureus.37310. PMID: 37182087; PMCID: PMC10166724.

301. Кравчун П. П., Дунаєва І. П. Універсальні можливості лікування кардіоренального синдрому у хворих на цукровий діабет. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2023. № 13–14 (549–550). С. 8–9.

302. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2087-2097. doi: 10.1007/s00125-018-4656-5. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132032; PMCID: PMC6133168.

303. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. Kidney360. 2021 Sep 17;2(12):2027-2037. doi: 10.34067/KID.0002772021. PMID: 35419546; PMCID: PMC8986039.

304. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, Pontecorvi A, Giaccari A. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. Cardiovasc Diabetol. 2019 Feb 28;18(1):20. doi: 10.1186/s12933-019-0828-y. PMID: 30819210; PMCID: PMC6393994.

305. Martus G, Bergling K, Öberg CM. Dual SGLT1/SGLT2 inhibitor phlorizin reduces glucose transport in experimental peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2023 Mar;43(2):145-150. doi: 10.1177/08968608221080170. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35188009.

306. Chan, J.C.H.; Chan, M.C.Y. SGLT2 Inhibitors: The Next Blockbuster Multifaceted Drug? Medicina 2023, 59, 388. https://doi.org/10.3390/medicina59020388

307. Rådholm, K.; Figtree, G.; Perkovic, V.; Solomon, S.D.;Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Barrett, T.D.; Shaw,W.; Desai,M.; et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the CANVAS Program. Circulation 2018, 138, 458–468.

308. Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca,M.P.;Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman,M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.;Murphy, S.A.; et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2019, 380, 347–357.

309. Zelniker, T.A.;Wiviott, S.D.; Raz, I.; Im, K.; Goodrich, E.L.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Furtado, R.H.M.; et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. Lancet 2019, 393, 31–39.

310. Bhatt, D.L.; Szarek, M.; Steg, P.G.; Cannon, C.P.; Leiter, L.A.; McGuire, D.K.; Lewis, J.B.; Riddle, M.C.; Voors, A.A.; Metra, M.; et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N. Engl. J. Med. 2020, 384, 117–128.

311. Docherty, K.F.; McMurray, J.J.V. SOLOIST-WHF and Updated Meta-analysis: Sodium–Glucose Co-transporter 2 Inhibitors Should Be Initiated in Patients Hospitalized with Worsening Heart Failure. Eur. J. Heart Fail. 2021, 23, 27–30.

312. Voors, A.A.; Angermann, C.E.; Teerlink, J.R.; Collins, S.P.; Kosiborod, M.; Biegus, J.; Ferreira, J.P.; Nassif, M.E.; Psotka, M.A.; Tromp, J.; et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Multinational Randomized Trial. Nat. Med. 2022, 28, 568–574.

313. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021 Feb 10;83:503-528. doi: 10.1146/annurev-

physiol-031620-095920. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197224; PMCID: PMC8017904.

314. Satirapoj B, Korkiatpitak P, Supasyndh O. 2019. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on proximal tubular function and injury in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Clin. Kidney J. 12:326–32

315. Zhang Y, Nakano D, Guan Y, Hitomi H, Uemura A, et al. 2018. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor dependent pathway after renal injury in mice. Kidney Int. 94:524–35

316. Perkovic, V.; Jardine,M.J.; Neal, B.; Bompoint, S.; Heerspink, H.J.L.; Charytan, D.M.; Edwards, R.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bull, S.; et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N. Engl. J. Med. 2019, 380, 2295–2306.

317. Heerspink, H.J.L.; Stefánsson, B.V.; Correa-Rotter, R.; Chertow, G.M.; Greene, T.; Hou, F.-F.; Mann, J.F.E.; McMurray, J.J.V.; Lindberg, M.; Rossing, P.; et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1436–1446.

318. Brenner, B.M.; Mitch, W.E.; Zhang, Z. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 861–869.

319. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N. Engl. J. Med. 2022, 388, 117–127.

320. Erdogan, M.A.; Yusuf, D.; Christy, J.; Solmaz, V.; Erdogan, A.; Taskiran, E.; Erbas, O. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. BMC Neurol. 2018, 18, 1–8.

321. Szekeres, Z.; Toth, K.; Szabados, E. The effects of sglt2 inhibitors on lipid metabolism. Metabolites 2021, 11, 87.

322. Hamed, S.A. Atherosclerosis in epilepsy: Its causes and implications. Epilepsy Behav. 2014, 41, 290–296.

323. Chiba, Y.; Sugiyama, Y.; Nishi, N.; Nonaka, W.; Murakami, R.; Ueno, M. Sodium/glucose cotransporter 2 is expressed in choroid plexus epithelial cells and ependymal cells in human and mouse brains. Neuropathology 2020, 40, 482–491.

324. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules. 2021 Nov 28;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213. PMID: 34885795; PMCID: PMC8659196.

325. Andreea MM, Surabhi S, Razvan-Ionut P, Lucia C, Camelia N, Emil T, Tiberiu NI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Harms or Unexpected Benefits? Medicina. 2023; 59(4):742. https://doi.org/10.3390/medicina59040742

326. Дунаєва І. П. Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу на ренальні та кардіометаболічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Медицина сьогодні і завтра. 2025. Т. 94, № 2. С. 7–16. DOI: 10.35339/msz.2025.94.2.dun.

327. Alkabbani W, Gamble JM. Profile of Ipragliflozin, an Oral SGLT-2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes: The Evidence to Date. Drug Des Devel Ther. 2021 Jul 14;15:3057-3069. doi: 10.2147/DDDT.S281602. PMID: 34285473; PMCID: PMC8286902.

328. Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, Hata Y, Nagano T, Takaishi A, Toda H, Nanba S, Nakamura Y, Akagi S, Sakuragi S, Minagawa T, Kawai Y, Nishii N, Fuke S, Yoshikawa M, Nakamura K, Ito H; MUSCAT-HF Study Investigators †. Effect of Luseogliflozin on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Diabetes Mellitus. J Am Heart Assoc. 2020 Aug 18;9(16):e015103. doi: 10.1161/JAHA.119.015103. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32805185; PMCID: PMC7660815.

329. Katakami, N., Mita, T., Yoshii, H. et al. Tofogliflozin does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative study. Cardiovasc Diabetol 19, 110 (2020). https://doi.org/10.1186/s12933-020-01079-4

330. Mohan V, Mithal A, Joshi SR, Aravind SR, Chowdhury S. Remogliflozin Etabonate in the Treatment of Type 2 Diabetes: Design, Development, and Place in Therapy. Drug Des Devel Ther. 2020 Jun 24;14:2487-2501. doi: 10.2147/DDDT.S221093. PMID: 32612352; PMCID: PMC7322139.

331. Osto E, Bonacina F, Pirillo A, Norata GD. Neutral effect of SGLT2 inhibitors on lipoprotein metabolism: From clinical evidence to molecular mechanisms. Pharmacol Res. 2023 Feb;188:106667. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106667. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36657502.

332. İnci H. Evaluation of multiple drug use in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Int. 2021 Feb 7;12(4):399-404. doi: 10.1007/s13340-021-00495-5. PMID: 34567922; PMCID: PMC8413418.

333. Li J, Zhou L, Gong H. New insights and advances of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 15;9:903902. doi: 10.3389/fcvm.2022.903902. PMID: 36186974; PMCID: PMC9520058.

334. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, Joles JA, van Raalte DH. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. Nat Rev Nephrol. 2017 Oct;13(10):605-628. doi: 10.1038/nrneph.2017.123. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28869249.

335. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metab. 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001. PMID: 29617641.

336. Pan Q, Lin S, Li Y, Liu L, Li X, Gao X, Yan J, Gu B, Chen X, Li W, Tang X, Chen C, Guo L. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. EBioMedicine. 2021 Jan;63:103202. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103202. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33421947; PMCID: PMC7806870.

337. Harrison SA, Browne SK, Suschak JJ, Tomah S, Gutierrez JA, Yang J, Roberts MS, Harris MS. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2025 Jan;82(1):7-17. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.006. Epub 2024 Jul 11. PMID: 39002641.

338. Yu M, Benjamin MM, Srinivasan S, Morin EE, Shishatskaya EI, Schwendeman SP, Schwendeman A. Battle of GLP-1 delivery technologies. Adv Drug Deliv Rev. 2018 May;130:113-130. doi: 10.1016/j.addr.2018.07.009. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30009885; PMCID: PMC6843995.

339. Xiang L, Wang G, Zhuang Y, Luo L, Yan J, Zhang H, Li X, Xie C, He Q, Peng Y, Chen H, Li Q, Li X, Guo L, Lv G, Ding Y. Safety and efficacy of GLP-1/FGF21 dual agonist HEC88473 in MASLD and T2DM: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2025 Jun;82(6):967-978. doi: 10.1016/j.jhep.2024.12.006. Epub 2024 Dec 19. PMID: 39709140.

340. Jones B. The therapeutic potential of GLP-1 receptor biased agonism. Br J Pharmacol. 2022 Feb;179(4):492-510. doi: 10.1111/bph.15497. Epub 2021 May 20. PMID: 33880754; PMCID: PMC8820210.

341. Jones B, Buenaventura T, Kanda N, Chabosseau P, Owen BM, Scott R, Goldin R, Angkathunyakul N, Corrêa IR Jr, Bosco D, Johnson PR, Piemonti L, Marchetti P, Shapiro AMJ, Cochran BJ, Hanyaloglu AC, Inoue A, Tan T, Rutter GA, Tomas A, Bloom SR. Targeting GLP-1 receptor trafficking to improve agonist efficacy. Nat Commun. 2018 Apr 23;9(1):1602. doi: 10.1038/s41467-018-03941-2. PMID: 29686402; PMCID: PMC5913239.

342. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, Golor G, Søndergaard FL, Thomsen M, Bækdal TA. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. Clin Pharmacokinet. 2019 Jun;58(6):781-791. doi: 10.1007/s40262-018-0728-4. PMID: 30565096.

343. Jiang H, Pang S, Zhang Y, Yu T, Liu M, Deng H, Li L, Feng L, Song B, Han-Zhang H, Ma Q, Qian L, Yang W. A phase 1b randomised controlled trial of a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist IBI362 (LY3305677) in Chinese patients with type 2 diabetes. Nat Commun. 2022 Jun 24;13(1):3613. doi: 10.1038/s41467-022-31328-x. PMID: 35750681; PMCID: PMC9232612.

344. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. J Clin Invest. 2017 Dec 1;127(12):4217-4227. doi: 10.1172/JCI97233. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29202475; PMCID: PMC5707151.

345. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. Peptides. 2018 Feb;100:61-67. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.009. PMID: 29412833.

346. Tuchscherer RM, Thompson AM, Trujillo JM. Semaglutide: The Newest Once-Weekly GLP-1 RA for Type 2 Diabetes. Ann Pharmacother. 2018 Dec;52(12):1224-1232. doi: 10.1177/1060028018784583. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29932006.

347. McBrayer DN, Tal-Gan Y. Recent Advances in GLP-1 Receptor Agonists for Use in Diabetes Mellitus. Drug Dev Res. 2017 Sep;78(6):292-299. doi: 10.1002/ddr.21404. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28786125; PMCID: PMC5602594.

348. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ. Therapies for inter-relating diabetes and obesity - GLP-1 and obesity. Expert Opin Pharmacother. 2014 Dec;15(17):2487-500. doi: 10.1517/14656566.2014.965678. Epub 2014 Sep 26. Erratum in:

Expert Opin Pharmacother. 2015 Jan;16(1):147. doi: 10.1517/14656566.2015.995863. PMID: 25260877.

349. Cheang JY, Moyle PM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Therapeutics: Current Status and Future Opportunities beyond Type 2 Diabetes. ChemMedChem. 2018 Apr 6;13(7):662-671. doi: 10.1002/cmdc.201700781. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29430842.

350. Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. Pharmacotherapy. 2014 Nov;34(11):1174-86. doi: 10.1002/phar.1507. PMID: 25382096.

351. Zhang Y, Wang S, Zhou Q, Xie Y, Hu Y, Fang W, Yang C, Wang Z, Ye S, Wang X, Zheng C. Novel Angiogenesis Role of GLP-1(32-36) to Rescue Diabetic Ischemic Lower Limbs via GLP-1R-Dependent Glycolysis in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024 Jun;44(6):1225-1245. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320714. Epub 2024 Mar 21. PMID: 38511325.

352. Jones B, Bloom SR, Buenaventura T, Tomas A, Rutter GA. Control of insulin secretion by GLP-1. Peptides. 2018 Feb;100:75-84. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.013. PMID: 29412835.

353. Umapathysivam MM, Araldi E, Hastoy B, Dawed AY, Vatandaslar H, Mayrhofer JE, Lindquist P, Silva PN, Goga A, Trüllinger GO, Godbersen S, Sengupta S, Kaufmann A, Thomsen SK, Hartmann B, Chen YC, Jonsson AE, Kabakci H, Thaman S, Grarup N, Have CT, Pallo LP, Faerch K, Gjesing AP, Nawaz S, Cheeseman J, Neville MJ, Pedersen O, Walker M, Sun H, Jennison C, Hattersley AT, Rehfeld JF, Holman RR, Verchere BC, Hansen T, Karpe F, Holst JJ, Rosenkilde MM, Jones AG, Ristow M, McCarthy MI, Pearson ER, Stoffel M, Gloyn AL. Type 2 diabetes risk alleles in peptidyl-glycine alpha-amidating monooxygenase influence GLP-1 levels and response to GLP-1 receptor agonists. Genome Med. 2026 Mar 29;18(1):40. doi: 10.1186/s13073-026-01630-0. PMID: 41906117; PMCID: PMC13072570.

354. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, Mann JFE, Emerson SS, Poulter NR, Engelmann MDM, Ripa MS, Hovingh GK, Brown-Frandsen K, Bain SC, Cavender MA, Gislum M, David JP, Buse JB; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: 10.1056/NEJMoa2501006. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.

355. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, Colhoun HM, Cercato C, Dicker D, Horn DB, Hovingh GK, Jeppesen OK, Kokkinos A, Lincoff AM, Meyhöfer SM, Oral TK, Plutzky J, van Beek AP, Wilding JPH, Kushner RF. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. Nat Med. 2024 Jul;30(7):2049-2057. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7. Epub 2024 May 13. PMID: 38740993; PMCID: PMC11271387.

356. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.

357. Desouza C, Emerson SS, Engelmann MDM, Hovingh GK, Inzucchi SE, Jhund PS, Mulvagh SL, Pop-Busui R, Poulter NR, Rasmussen S, Tu ST, McGuire DK; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. Circulation. 2025 Jun 10;151(23):1639-1650. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40156843; PMCID: PMC12144549.

358. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, Duque do Vale R, Jacob S, Karlsson T, Shaji C, Rubino D, Garvey WT; OASIS 4 Study Group. Oral Semaglutide at a

Dose of 25 mg in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2025 Sep 18;393(11):1077-1087. doi: 10.1056/NEJMoa2500969. PMID: 40934115.

359. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL, Haluzík M; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186300.

360. Kadowaki T, Heftdal LD, Ko HJ, Overvad M, Shimomura I, Thamattoor UK, Kim KK; OASIS 2 Investigators. Oral Semaglutide in an East Asian Population With Overweight or Obesity, With or Without Type 2 Diabetes: The OASIS 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2025 Oct 1;185(10):1206-1217. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.3599. PMID: 40758358; PMCID: PMC12322823.

361. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.

362. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H, Davies M; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942. PMID: 30903796; PMCID: PMC6484814.

363. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, Lingvay I, McGowan BM, Oral TK, Rosenstock J, Wadden TA, Wharton S,

Yokote K, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725. Epub 2022 May 19. PMID: 35441470; PMCID: PMC9542252.

364. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. Drugs. 2021 Jun;81(9):1003-1030. doi: 10.1007/s40265-021-01499-w. Epub 2021 May 8. PMID: 33964002; PMCID: PMC8217049.

365. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, Pedersen SD, Buse JB. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. Lancet. 2023 Aug 26;402(10403):693-704. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385279.

366. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Epub 2019 Jun 8. Erratum in: Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):e1. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31519-3. PMID: 31186120.

367. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. doi:10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880.

368. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in

Diabetes 2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S183–S215. doi:10.2337/dc26-S009. PMID: 41358900.

369. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–751. doi:10.7326/M15-2650. PMID: 27088241.

370. McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, et al. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(3):529–562. doi:10.1210/clinem/dgac596. PMID: 36477488.

371. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155–157. doi:10.2337/dc16-2215. PMID: 27872155.

372. Cryer PE. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(4):362–372. doi:10.1056/NEJMra1215228.

373. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155–1166. doi:10.1001/jama.2019.13772. PMID: 31536101.

374. Seaquist ER, Phillips LS, Ghosh A, Baker C, Bergenstal RM, Crandall JP, et al.; GRADE Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes: Hypoglycemia outcomes: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2024;19(11):e0309907. doi:10.1371/journal.pone.0309907. PMID: 39546502.

375. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and

management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–396. doi:10.1016/S2213-8587(18)30315-2. PMID: 30926258.

376. Davis SN, Duckworth W, Emanuele N, Hayward RA, Wiitala WL, Thottapurathu L, et al. Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(1):157–163. doi:10.2337/dc18-1144.

377. See KC. Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. *World J Diabetes*. 2024;15(6):1178–1186. doi:10.4239/wjd.v15.i6.1178. PMID: 38983827.

378. Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, Secora A, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):903–910. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0292. PMID: 29868840.

379. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, Fralick M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2022;46(1):10–15.e2. doi:10.1016/j.jcjd.2021.04.006. PMID: 34116926.

380. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.

381. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116–2124. doi:10.1111/dom.14451. PMID: 34047443.

382. Rong X, Zhu Y, Wen B, Liu K, Li X, Gou Q, Chen X. Risk of hypovolemia associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:973129. doi:10.3389/fcvm.2022.973129. PMID: 36451919.

383. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(12):e1002983. doi:10.1371/journal.pmed.1002983. PMID: 31815931.

384. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181. doi:10.1136/bmj.c2181. PMID: 20488910.

385. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761. doi:10.1210/jc.2015-3754. PMID: 26900641.

386. Kakarlapudi Y, Kondabolu SK, Tehseen Z, Khemani V, Srilakshmi KJ, Nousherwani MD, et al. Effect of Metformin on Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Factors Associated With It: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(12):e32277. doi:10.7759/cureus.32277. PMID: 36628003.

387. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684. PMID: 23992601.

388. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352.

389. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

390. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.

391. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–851. doi:10.1056/NEJMoa1901118. PMID: 31185157.

392. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al.; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392(20):2001–2012. doi:10.1056/NEJMoa2501006. PMID: 40162642.

393. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

394. Upadhyay A. SGLT2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms Beyond Tubuloglomerular Feedback. *Kidney360*. 2024;5(5):771–782. doi:10.34067/KID.0000000000000425. PMID: 38523127; PMCID: PMC11146657.

395. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type

2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.

396. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.

397. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al.; EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–127. doi:10.1056/NEJMoa2204233.

398. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. doi:10.1001/jama.2018.18269. PMID: 30418475.

399. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(6):312–322. doi:10.1016/j.tips.2012.03.001. PMID: 22475684.

400. Holstein A, Beil W, Kovacs P. CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs: impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(12):1549–1563. doi:10.1517/17425255.2012.722619. PMID: 23153186.

401. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1605–1612. doi:10.1001/jamainternmed.2014.3293. PMID: 25179404.

402. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and

pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*. 2003;46(3):347–351. doi:10.1007/s00125-003-1034-7. PMID: 12687332.

403. Honkalammi J, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Dose-Dependent Interaction between Gemfibrozil and Repaglinide in Humans: Strong Inhibition of CYP2C8 with Subtherapeutic Gemfibrozil Doses. *Drug Metab Dispos*. 2011;39(10):1977–1986. doi:10.1124/dmd.111.040931. PMID: 21778352.
404. Su H, Boulton DW, Barros A Jr, et al. Characterization of the In Vitro and In Vivo Metabolism and Disposition and Cytochrome P450 Inhibition/Induction Profile of Saxagliptin in Human. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(7):1345–1356. doi:10.1124/dmd.112.045450. PMID: 22496391.
405. Stage TB, Brøsen K, Christensen MMH. A Comprehensive Review of Drug-Drug Interactions with Metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(8):811–824. doi:10.1007/s40262-015-0270-6. PMID: 25943187.
406. Elsby R, Chidlaw S, Outteridge S, Pickering S, Radcliffe A, Sullivan R, et al. Mechanistic in vitro studies confirm that inhibition of the renal apical efflux transporter MATE1 underlies increased metformin exposure observed in clinical interactions with cimetidine, trimethoprim or pyrimethamine. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(5):e00357. doi:10.1002/prp2.357. PMID: 28971610.
407. Ailabouni AS, et al. Quantitative Contributions of Hepatic and Renal Organic Cation Transporters to the Clinical Pharmacokinetic Cimetidine-Metformin Interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;118(2):343–354. doi:10.1002/cpt.3639. PMID: 40098288.
408. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i2231. doi:10.1136/bmj.i2231. PMID: 27142267.
409. Ngcobo NN. Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients:

A Review. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(3):335-367. doi:10.1007/s40262-024-01466-0. PMID: 39798015. PMCID: PMC11954733.

410. Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Zinman B, et al. Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin compared with the sulphonylurea glimepiride in older people with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the randomized CAROLINA trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):569-580. doi:10.1111/dom.14254. PMID: 33185002.
411. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
412. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075-3090. doi:10.2337/dci22-0027. PMID: 36189689. PMCID: PMC9870667.
413. Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, Secora A, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):903-910. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0292. PMID: 29868840. PMCID: PMC6145716.
414. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816. PMID: 32970396.
415. EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233. PMID: 36331190. PMCID: PMC7614055.

416. Rhee CM, Gianchandani RY, Kerr D, Philis-Tsimikas A, Kovesdy CP, Stanton RC, et al. Consensus Report on the Use of Continuous Glucose Monitoring in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2025;19(1):217-245. doi:10.1177/19322968241292041. PMID: 39611379. PMCID: PMC11607725.

417. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031. PMID: 38851997.

418. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int*. 2016;36(7):936-948. doi:10.1111/liv.13115. PMID: 26972930.

419. Peppas S, Doumas S, Suvarnakar A, Chou J, Arafat A, Ahmad AI, Lewis JH. Clinical outcomes with metformin use in diabetic patients with compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(5):674-682. doi:10.1097/MEG.0000000000002754. PMID: 38477839.

420. Kaplan DE, Serper M, John BV, Tessiatore KM, Lerer R, Mehta R, et al. Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Diabetes and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2148-2160.e14. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.026. PMID: 32798709.

421. Yen FS, Huang YH, Hou MC, Hwu CM, Lo YR, Shin SJ, Hsu CC. Metformin use and cirrhotic decompensation in patients with type 2 diabetes and liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(1):311-322. doi:10.1111/bcp.14970. PMID: 34198358. PMCID: PMC9292486.

422. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and

Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774. PMID: 27322798.

423. Ong Lopez AMC, Pajimna JAT. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2122. doi:10.1038/s41598-024-52603-5. PMID: 38267513. PMCID: PMC10808406.

424. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S, et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med*. 2024;184(4):375-383. doi:10.1001/jamainternmed.2023.8029. PMID: 38345802. PMCID: PMC10862270.

425. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S166-S182. doi:10.2337/dc26-S008. PMID: 41358882. PMCID: PMC12690172.

426. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116-2124. doi:10.1111/dom.14451. PMID: 34047443.

427. Nong K, Tendal Jeppesen B, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, et al. Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2025;390:e083039. doi:10.1136/bmj-2024-083039. PMID: 40813122.

428. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 Investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31271-1. PMID: 31186120.

429. Dungan KM, Bardtrum L, Christiansen E, Eliasson J, Mellbin L, Woo VC, Vilsbøll T. Greater Combined Reductions of HbA1c ≥1.0% and Body Weight Loss ≥5.0% or ≥10.0% with Orally Administered Semaglutide Versus Comparators. *Diabetes Ther*. 2023;14(8):1415-1425. doi:10.1007/s13300-023-01413-5. PMID: 37256503. PMCID: PMC10299987.

430. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512. PMID: 11832527. PMCID: PMC1370926.

431. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-875. doi:10.1016/S2213-8587(15)00291-0. PMID: 26377054. PMCID: PMC4623946.

432. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):601-608. doi:10.2337/dc18-1970. PMID: 30877090. PMCID: PMC6429636.

433. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-4779. doi:10.1210/jc.2008-0772. PMID: 18826999. PMCID: PMC2626441.

434. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al.; ACT NOW Study. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-1115. doi:10.1056/NEJMoa1010949. PMID: 21428766.

Примітка щодо ілюстративного матеріалу. Ілюстрації в монографії створено авторами із використанням технологій штучного інтелекту (ChatGPT, OpenAI, модель GPT-5.6) на основі власних авторських концепцій, схем і розробок. Зміст, структура та наукова інтерпретація ілюстративних матеріалів визначені авторами; згенеровані матеріали пройшли авторську перевірку та редагування.

Наукове видання

ДУНАЄВА Інна Павлівна
КРАВЧУН Нонна Олександрівна
КРИВОШАПКА Олександр Вікторович
КРАВЧУН Павло Павлович
ШАПОВАЛ Ольга Миколаївна
ПАУТІНА Олена Ігорівна
ДОРОШЕНКО Оксана Миколаївна

ФАРМАКОЛОГІЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Монографія

Відповідальний за випуск *І. П. Дунаєва*
Керівник видавничих проєктів *С. В. Піча*
Дизайн та верстка *К. А. Рижова*

Підписано до друку з оригінал-макета 01.11.2026 р. Зам. № 2026-47.
Формат 70x100/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Умовн. друк. арк. 25,625.
Тираж 300 прим. 1-й завод 100 прим.

Видавництво ПП «Новий Світ-2000»
e-mail: novsv2000@gmail.com
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців і розповсюджувачів видавничої продукції:
серія ДК № 59 від 25.05.2000 року, видане Державним комітетом інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України.

Виготовлено : Видавець ФОП Піча С. В.
а/с 5026, м. Львів-53, 79053, Україна
e-mail: novsv2016@ukr.net, https://ns2000.com.ua/
+38 068-978-94-42, +38 050-337-58-46
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції:
серія ДК № 5069 від 22.03.2016 року, видане Державним комітетом інформаційної політики, телебачення та радіомовлення України.