
ДИСКУСІЇ

© Дорошкевич І. О.

УДК 615.252.349.7:615.015.4

Дорошкевич І. О.

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НОВОГО КЛАСУ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ

Вінницький національний медичний університет

ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

inna509@i.ua

Цукровий діабет (ЦД) – найнебезпечніший виклик людству у XXI столітті. ЦД визначений ВООЗ як неінфекційна епідемія, у зв'язку з цим у 2006 році прийнята резолюція ООН про боротьбу з ЦД. Це четверта за всю історію ООН резолюція про захворювання, перші три були присвячені боротьбі з малярією, туберкульозом, ВІЛ-інфекцією. Якщо на початку 80-х років минулого століття число хворих на ЦД становило близько 30 млн. людей, то на сьогодні це вже понад 366 млн., а за прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації і ВООЗ до 2030 року очікується понад 552 млн. Число хворих на ЦД 2 типу зростає в усіх без винятку країнах світу. До того ж 183 млн. людей із ЦД залишаються не діагностованими. ЦД спричинив 4,6 млн. випадків смерті у 2011 році, а витрати на ЦД досягли майже 465 млрд. доларів США [1].

Оскільки неконтрольована гіперглікемія є фактором ризику для ускладнень діабету (нейропатія, ретинопатія, нефропатія), а також серцево-судинних захворювань, основним завданням терапії ЦД 2 типу є глікемічний контроль. Ранній інтенсивний контроль глюкози плазми крові, як було показано, матиме довгострокові перспективи у попередженні мікросудинних ускладнень.

Маса тіла хворих також становить особливий інтерес, адже 79-85% пацієнтів з ЦД 2 типу страждають на ожиріння або мають надлишкову масу тіла, крім того деякі протидіабетичні препарати призводять до збільшення ваги. Надмірна маса тіла є не лише патофізіологічною ланкою діабету, але й підвищує ризик серцево-судинних захворювань в цій популяції як незалежний фактор, так і через підвищення артеріального тиску і негативні зміни в ліпідному профілі. Отже, рекомендації з профілактики та лікування цукрового діабету виходять за рамки лише контролю гіперглікемії [7].

Прогресуючий перебіг ускладнень ЦД 2 типу, в першу чергу мікро- і макроангіопатій, висока вартість лікування захворювання та його ускладнень обумовлюють соціальну та медичну значимість цього захворювання і виправдовують пошук нових ефективних методів його лікування [2].

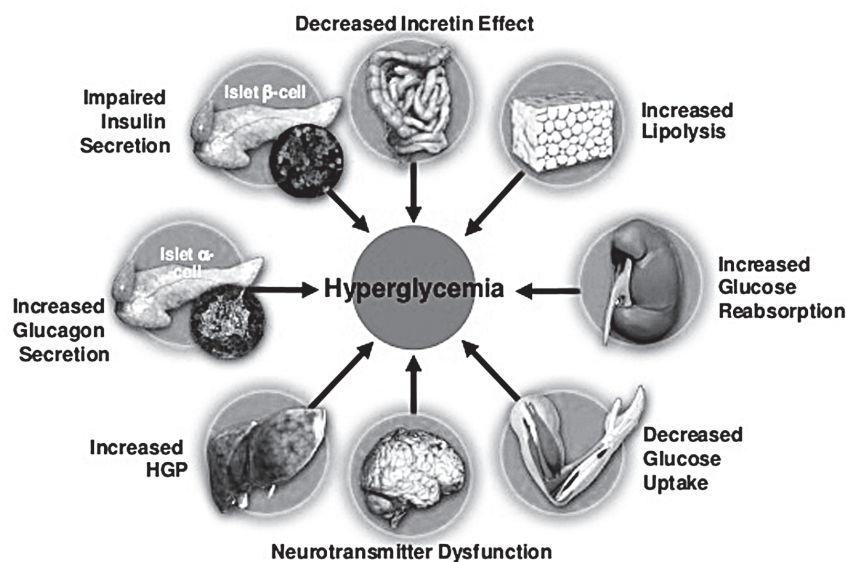
Порушення механізмів регуляції вуглеводного обміну при цукровому діабеті відображується в «зловіщому октеті». Так, гіперглікемія є наслідком наступних процесів: зниження секреції інсуліну, збільшення продукції глюкози печінкою, зниження засвоєння глюкози тканинами, підвищення ліполізу, нейротрансміттерна дисфункція, зменшення інкретинових ефектів, збільшення секреції глюкагону, підвищення реабсорбції глюкози нирками (**рис.**) [3].

На сучасному етапі розроблені та використовуються цукрознижуючі препарати, що впливають на перераховані процеси. Так, вплив на секрецію інсуліну здійснюють похідні сульфонілсечовини, меглітініди, аналоги ГПП1 та інгібітори ДПП4; підвищують засвоєння глюкози тканинами та знижують ліпотоксичність тіазоліндіони і метформін; регулюють апетит аналоги ГПП1, інгібітори ДПП4 та амілін. Вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) здійснюють аналоги ГПП1, інгібітори ДПП4, амілін та інгібітори α -глюкозидаз, він полягає у підвищенні рівня інкретинів кишківника, регуляції моторно-евакуаторної функції ШКТ та/або пригніченні всмоктування вуглеводів у кишківнику. Пригнічення секреції глюкагону забезпечує амілін. Вплив на реабсорбцію глюкози нирками здійснюють препарати нового класу антидіабетичних препаратів – інгібітори SGLT2.

В даному огляді наведені результати клінічних і експериментальних досліджень використання принципу пригнічення ниркової реабсорбції глюкози в лікуванні ЦД 2 типу. Ідея можливості лікування ЦД шляхом стимуляції глюкозурії була висловлена вже давно в результаті дослідів з флоризином, що викликало у тварин виділення глюкози з сечею і зниження за рахунок цього її концентрації в крові.

У здорових людей добова фільтрація глюкози в клубочках нирок становить близько 180 г. Ця глюкоза практично повністю реабсорбується в проксимальному каналці нефрона. Сеча, яка надходить в петлю Генле, вільна від глюкози. Підвищення концентрації глюкози в плазмі веде в лінійній залежності до зростання її фільтрації в клубочках. При зростанні швидкості надходження глюкози в проксимальний каналець вище 260-350 мг/хв/1,73 м² (наприклад,

Pathophysiologic Defects in Type 2 Diabetes: The Ominous Octet



DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795.

Рис. Патофізіологічні дефекти при цукровому діабеті 2 типу: «зловіщий октет»

у пацієнтів з ЦД) надлишок глюкози перевищує резорбтивний потенціал і вона виділяється із сечею. У здорової дорослої людини це відповідає концентрації глюкози в крові близько 10-11 ммоль/л (180-200 мг/дл). Фільтрована глюкоза на 90% реабсорбується в початковій частині проксимального канальця (S1-сегмент), а решта 10% – в кінцевій його частині (S2- і S3-сегментах).

Провідне значення в цьому процесі має натрій-глюкозний котранспортер (SGLT – Sodium dependent GLucose Transport), який кодується геном SLC5A. Сімейство генів SLC5A знайдено в різних тканинах і детально досліджене. На сьогодні виділені, клоновані і розшифровані молекулярні структури двох натрій-глюкозних котранспортерів глюкози – SGLT1 і SGLT2. SGLT1 – транспортер з високою афінністю, але низькою здатністю транспортувати глюкозу через клітинну мембрану, присутній переважно в клітинах тонкої кишки, менше – в клітинах нирок і серця. Мутації SGLT1 призводять до порушення всмоктування глюкози та галактози. SGLT2 – транспортер з низькою афінністю, але високою здатністю транспортувати глюкозу. SGLT2 експресується майже виключно в епітеліальних клітинах початкового відділу проксимального канальця нефрона (S1-сегмент). Засвоєння глюкози епітеліальними клітинами ниркових канальців вимагає одночасного засвоєння натрію. Поглинання натрію здійснюється за допомогою аденозинтрифосфатного насоса через базолатеральну мембрану клітини. Абсорбція клітинами глюкози і натрію відбувається у співвідношенні 1:1. Виділення глюкози в кров з клітин ниркових канальців здійснюється

за допомогою глюкозо-транспортерів сімейства GLUT. Пригнічення функції транспортерів глюкози в нирках (SGLT, GLUT) тягне за собою глюкозурию [2].

Першою знайденою субстанцією, яка гальмує активність транспортерів глюкози в нирках, був флоризин, який є конкурентним інгібітором цих транспортерів, причому його здатність зв'язуватися з ними в 1000-3000 разів більше, ніж у глюкози. Флоризин був вперше виділений французькими хіміками з кори яблуні. Володіючи ефектами хініну, він знайшов застосування в лікуванні хворих з лихоманкою і інфекційними захворюваннями. Флоризин в XIX столітті широко використовувався при малярії. П. Мерінг в 1886 році вперше встано-

вив, що флоризин володіє глюкозуричним ефектом. У 1975 році Р. Де Фронзо показав, що флоризин підвищує у собак на 60% виділення глюкози, не змінюючи при цьому гломерулярну фільтрацію і нирковий кровообіг. Наступні дослідження продемонстрували зниження рівня глікемії під дією флоризина у гризунів, кішок і собак. Антідіабетичні властивості флоризина були досліджені в 80-х роках XX століття. У панкреатектомованих щурів флоризин викликав глюкозурию, яка супроводжувалась нормалізацією концентрації глюкози в плазмі. Важливо, що у тварин з діабетом флоризин, викликаючи глюкозурию і знижуючи концентрацію глюкози в крові, не призводив до гіпоглікемії. Зниження гіперглікемії, і відповідно, глюкозотоксичності, супроводжувалось підвищенням чутливості тканин до інсуліну.

Сукупність цих ефектів робить флоризин привабливим для лікування ЦД 2 типу. Однак, як засіб лікування ЦД флоризин не придатний, оскільки володіє багатьма несприятливими ефектами. Він гідролізується в кишківнику до флоретина, що призводить до зниження його біодоступності при прийомі всередину. Флоризин потенційно токсичний і пригнічує транспортні властивості як SGLT2, так і SGLT1 [2].

В останнє десятиліття синтезовано ряд молекул, що селективно гальмують SGLT2. Ці інгібітори були досліджені в експериментах на тваринах і випробуваннях на добровольцях в лікуванні ЦД 2 типу.

Численні фармацевтичні фірми досліджують та впроваджують на фармацевтичний ринок різні синтетичні похідні флоризина. Клінічні випробування проходять сергліфозин, ремогліфозин, канагліфозин, дапагліфозин, емпагліфозин, іпрагліфозин, тофогліфозин [2,4].

Ефективність та безпека інгібіторів SGLT2 вивчена в 45 порівняльних дослідженнях з плацебо (n = 11 232) та 13 дослідженнях в порівнянні з іншими цукрознижуючими препаратами (n = 5175) [6].

Серед найбільш важливих аспектів безпеки даної групи цукрознижуючих препаратів є їх низька схильність до гіпоглікемії, оскільки екскреція глюкози зменшується разом зі зменшенням рівня цукру в плазмі крові. Низький рівень гіпоглікемії можна розглядати як перевагу цього класу лікарських засобів в порівнянні з класичними антидіабетичними сполуками, такими як інсулін або похідні сульфонілсечовини.

Ці препарати знижують рівень HbA1c на 0,5-1,0% у порівнянні з плацебо. У порівняльних дослідженнях вони показали приблизно таку ж ефективність у зниженні вихідного рівня HbA1c, як і більшість стандартних пероральних цукрознижуючих препаратів. Так як їх дія не залежить від введення інсуліну, інгібітори SGLT2 можуть бути використані на будь-якому етапі розвитку ЦД 2 типу, навіть коли секреція інсуліну значно знизилась.

Додаткові потенційні переваги включають в себе помірне зниження маси тіла (~2 кг, стабілізація більше 6-12 місяців) і послідовне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску на ~2-4/~1-2 мм рт. ст. Симптоматична гіпотонія може виникати на початку лікування, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, у пацієнтів похилого віку, та пацієнтів, які приймають діуретики [5,6].

Велике значення має зниження маси тіла. Так, при застосуванні гліпізиду маса тіла підвищувалася на 1,4 кг, а при застосуванні дапагліфлозіна знижувалася на 3,2 кг. При одночасному застосуванні дапагліфлозіна з гліметіридом або інсуліном, незважаючи на істотне зниження рівня HbA1c, маса тіла хворих не тільки не підвищувалася, але навіть знижувалася в середньому на 2 кг. Дослідження інгібіторів SGLT2 показали ефективність цих сполук при лікуванні ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням. Добова втрата глюкози становила в дослідній групі приблизно 80-90 г (300-400 ккал) [2].

Використання інгібіторів SGLT2 також пов'язане зі зниженням в плазмі крові рівня сечової кислоти і з альбумінурією, однак клінічний вплив цих змін із плином часу невідомий [5].

Побічні ефекти терапії інгібіторами SGLT2 включають генітальні грибкові інфекції, рівень яких приблизно на 11% у жінок і на 4% у чоловіків вище ніж при прийомі плацебо. Це пояснюється виділенням глюкози і, як наслідок, створенням сприятливого поживного середовища для мікроорганізмів. Зокрема, при застосуванні дапагліфлозіна генітальна інфекція спостерігалася у 12,3% хворих, з них у 5,3% чоловіків і 21,1% жінок, в контрольній групі – лише у 0,4% чоловіків і 5,4% жінок. Інфекційне ураження сечових шляхів виявлялось у 10,8% хворих (8% чоловіків, 14,4% жінок) і у 6,4% осіб контрольної групи (4% чоловіків і 9,2% жінок). У всіх досліджуваних зазначені інфекції перебігали в легкій формі, проходили при лікуванні антибіотиками і ні в одному випадку не вимагали скасування дапагліфлозіна [2,5].

Ці препарати також володіють сечогінним ефектом, тому можуть з'явитись симптоми дегідратації. Отже, дані засоби слід з обережністю використовувати у людей похилого віку, у пацієнтів, що вже приймають сечогінні препарати, а також у всіх осіб із гіповолемією. Було встановлено, що має місце невелике зворотне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, цей факт вимагає моніторингу функції нирок під час лікування препаратами даної групи [5].

В деяких дослідженнях було відмічено незначне підвищення рівня холестерину, ЛПНЩ (~5%), наслідки якого невідомі. З'ясувалось, що канагліфлозин (а також інші інгібітори SGLT2) збільшує рівень ліпопротеїдів як високої, так і низької щільності. Це одночасне збільшення обох фракцій ліпопротеїдів може бути наслідком гемоконцентрації і, ймовірно, не означає підвищений кардіоваскулярний ризик [4].

Виходячи з механізму дії, інгібітори SGLT2 менш ефективні, коли розрахована ШКФ (рШКФ) < 45-60 мл/хв/1,73 м² [5].

Також обговорення ризику раку сечового міхура при використанні інгібіторів SGLT2 є актуальним питанням. У III фазі клінічних випробувань із застосуванням дапагліфлозіну спостерігався помітний чисельний дисбаланс у випадках раку сечового міхура між групою з дапагліфлозіном та групою порівняння. Тим не менше, число випадків було низьким: серед 5501 пацієнта з дапагліфлозіном 9 (0,16%) страждали від раку сечового міхура, тоді як у групі плацебо ця кількість сягала 1 з 3184 пацієнтів (0,03%). Проте при використанні інших препаратів групи інгібіторів SGLT2 даної закономірності виявлено не було. Канагліфлозин викликав тубулярні пухлини нирок у щурів [6].

Даних про результати використання інгібіторів SGLT2, які проявляються на мікросудинному рівні, недостатньо (як і у більшості інших засобів, крім сульфонілсечовини та інсуліну). Вплив інгібіторів SGLT2 на макросудинні ускладнення також невідомий. На даний момент проводяться дослідження безпеки їх використання для серцево-судинної системи [5].

Так, розпочато велике рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження DECLARE, що включатиме більше 17000 дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, по вивченню впливу дапагліфлозіну на ризик судинних подій, таких як серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда або інсульт, при додаванні до поточної антидіабетичної терапії в порівнянні з плацебо. Дослідження також буде надавати додаткові дані за профілем довгострокової безпеки, має очікуваний термін завершення 2019 рік.

Відповідно до мета-аналізу клінічних випробувань, включаючи проміжний аналіз дослідження CANVAS, канагліфлозин не збільшує загальний кардіоваскулярний ризик.

Сприятливий профіль ефективності цих препаратів, щодо зниження глюкози і втрати ваги, повинен бути збалансованим з ризиком виникнення побічних реакцій, у тому числі, із збільшенням частоти переломів кісток, що було виявлено під час клінічних досліджень. Отримано збільшення екскреції кальцію

з сечею. При дослідженні протягом 104 тижнів серед хворих з помірним порушенням функції нирок, 9,4% (8/85) пацієнтів, що отримували 10 мг і 6% (5/83) пацієнтів, які отримували 5 мг дапагліфлозину, були виявлені переломи кісток, в той час, як в групі плацебо дані випадки відсутні. Після отримання результатів короткострокових досліджень, що свідчать про наявність випадків несприятливого дисбалансу, FDA доручило провести наступне лікарське спостереження за пацієнтами з переломами верхніх кінцівок, що отримують канагліфлозин, з метою оцінки відстрочених результатів [4,8].

Останнім часом FDA повідомляє про надходження постмаркетингових даних щодо можливої небажаної реакції, такої як кетоацидоз, що пов'язана з прийомом інгібіторів SGLT2.

Підсумок отриманих даних є неоднозначним. З одного боку, препарати цього класу пропонують нові можливості в лікуванні ЦД 2 типу: насамперед новий, не залежний від інсуліну механізм дії, відсутність негативного впливу на масу тіла і навіть невелике її зниження, сприятливі фармакокінетичні властивості і в цілому добру переносимість. З іншого боку, механізм дії інгібіторів SGLT2 спрямований на клінічні прояви діабету, а не на його причину. Внаслідок пригнічення SGLT2 ступінь глюкозурії за-

лежить від функції нирок, а оскільки у хворих на діабет вона знижується в міру прогресування захворювання, ефективність цих препаратів у віддаленому періоді знижується. Крім того, присутність глюкози в сечі завжди розглядалося як небажане явище, і багато лікарів не готові призначати лікарські засоби, що викликають глюкозурію. Остання є і причиною їх найбільш поширених побічних реакцій – інфекцій сечовивідних шляхів і грибкових уражень геніталій. Побоювання викликає також безпека препаратів при їх тривалому застосуванні.

Визначити співвідношення користь/ризик нового класу цукрознижуючих засобів у віддаленому періоді і їх місце в терапії хворих на ЦД 2 типу повинні результати нових клінічних та епідеміологічних досліджень. Поряд з недостатньою вивченістю застосування інгібіторів SGLT2 в якості препаратів першого ряду обмежує і висока вартість, тому в даний час експерти розглядають їх як препарати другого ряду для хворих на ЦД 2 типу при не ефективній терапії метформіном, чи його непереносимості.

Отже, призначення будь-якої терапії повинно бути обґрунтованим та враховувати профіль безпеки і ефективності лікарського засобу при диференційованому підході до кожного окремого хворого.

Література

1. Паньків В. І. Цукровий діабет 2 типу: як уникнути помилок і підвищити ефективність лікування / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 4 (52). – С. 79-84.
2. Шварц В. Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 4. – С. 54-57.
3. DeFronzo R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus / R. A. DeFronzo // Diabetes. – 2009. – № 58. – P. 773-795.
4. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin / B. Haas, N. Eckstein, V. Pfeifer [et al.] // Nutrition & Diabetes. – 2014. – № 4. – P. 1-8.
5. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // Diabetes care. – 2015. – № 38. – P. 140-149.
6. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. Vasilakou, T. Karagiannis, E. Athanasiadou [et al.] // Ann Intern Med. – 2013. – № 159 (4). – P. 262-274.
7. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus / J. M. Whaley, M. Tirmenstein, T. P. Reilly [et al.] // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2012. – № 5. – P. 135-148.
8. Taylor S. I. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone / S. I. Taylor, J. E. Blau, K. I. Rother // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – № 3(1). – P. 8-10.

УДК 615.252.349.7:615.015.4

ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ НОВОГО КЛАСУ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ

Дорошкевич І. О.

Резюме. В статті наведені результати клінічних і експериментальних досліджень з використання принципу пригнічення ниркової реабсорбції глюкози в лікуванні ЦД 2 типу. Показано переваги та недоліки нового класу цукрознижуючих препаратів – інгібіторів SGLT2. З одного боку, препарати цього класу пропонують нові можливості в лікуванні ЦД 2 типу, а саме: новий, не залежний від інсуліну механізм дії, відсутність негативного впливу на масу тіла, сприятливі фармакокінетичні властивості і добру переносимість. З іншого боку, присутність глюкози в сечі підвищує ризик інфекцій сечостатевої системи. Крім того, виявлені підвищення рівнів холестерину та ЛПНЩ, креатиніну крові, збільшення екскреції кальцію з сечею вимагають оцінки у довгостроковій перспективі. Також детального аналізу потребують кардіоваскулярний і канцерогенний ризики, та випадки кетогенезу.

Ключові слова: інгібітори SGLT2, цукрознижуючі препарати.

УДК 615.252.349.7:615.015.4

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО КЛАССА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Дорошкевич И. А.

Резюме. В статье приведены результаты клинических и экспериментальных исследований с использованием принципа угнетения почечной реабсорбции глюкозы в лечении СД 2 типа. Показаны преимущества и недостатки нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов SGLT2. С одной стороны, препараты этого класса предлагают новые возможности в лечении СД 2 типа, а именно: новый, не зависящий от инсулина механизм действия, отсутствие отрицательного влияния на массу тела, благоприятные фармакокинетические свойства и хорошую переносимость. С другой стороны, присутствие глюкозы в моче повышает риск инфекций мочеполовой системы. Кроме того, выявленные повышения уровней холестерина и ЛПНП, креатинина крови, увеличение экскреции кальция с мочой требуют оценки в долгосрочной перспективе. Так же в детальном анализе нуждаются кардиоваскулярный и канцерогенный риски, и случаи кетогенеза.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, сахароснижающие препараты.

UDC 615.252.349.7:615.015.4

SAFETY PROFILE OF NEW CLASS OF HYPOGLYCEMIC DRUGS

Doroshkevich I. O.

Abstract. Because uncontrolled hyperglycemia is a risk factor for diabetes complications (neuropathy, retinopathy, nephropathy) as well as cardiovascular disease, the primary goal of therapy for type 2 diabetes mellitus (T2DM) is glycemic control. Weight is of particular concern because an estimated 79% – 85% of patients with T2DM are obese or overweight and because several antidiabetic therapies cause weight gain. Excess weight contributes not only to the pathophysiology of diabetes, but also to an already elevated risk of cardiovascular disease in this population as an independent factor and through an increase in blood pressure and detrimental change in lipid profile. Consequently, recommendations for the prevention and treatment of diabetes have expanded beyond hyperglycemic control to also address multiple disease factors that affect the development and progression of the disease and/or diabetic comorbidities.

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors offer a novel mechanism for treatment of T2DM that is independent of insulin secretion or action.

Many pharmaceutical companies are exploring and implementing to the pharmaceutical market various synthetic derivatives of phlorizin. Sertgliflozin, remogliflozin, Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin are tested in clinical trials.

SGLT2 inhibitors were compared with placebo in 45 studies (n = 11 232) and with active comparators in 13 studies (n = 5175).

These agents reduce HbA_{1c} by 0.5 – 1.0% versus placebo. When compared with most standard oral agents in head-to-head trials, they appear to be roughly similarly efficacious with regard to initial HbA_{1c} lowering. Their mechanism of action involves inhibiting the SGLT2 in the proximal nephron, thereby reducing glucose reabsorption and increasing urinary glucose excretion by up to 80 g/day. Because this action is independent of insulin, SGLT2 inhibitors may be used at any stage of type 2 diabetes, even after insulin secretion has waned significantly. Additional potential advantages include modest weight loss (~2 kg, stabilizing over 6–12 months) and consistent lowering of systolic and diastolic blood pressure in the order of ~2–4/~1–2 mmHg. Their use is also associated with reductions in plasma uric acid levels and albuminuria, although the clinical impact of these changes over time is unknown.

Side effects of SGLT2 inhibitor therapy include genital mycotic infections, at rates of about 11% higher in women and about 4% higher in men compared with placebo. They also possess a diuretic effect, and so symptoms related to volume depletion may occur. Consequently, these agents should be used cautiously in the elderly, in any patient already on a diuretic. Reversible small increases in serum creatinine occur. Increased urine calcium excretion has been observed, and the FDA mandated a follow-up of upper limb fractures of patients on canagliflozin after an adverse imbalance in cases was reported in short-term trials. Small increases in LDL cholesterol (~5%) have been noted in some trials, the implications of which are unknown. Due to their mechanism of action, SGLT2 inhibitors are less effective when the estimated GFR (eGFR) is < 45–60 mL/min/1.73 m².

Data on microvascular outcomes with SGLT2 inhibitors are lacking (as with most agents other than sulfonylureas and insulin). Effects on macrovascular disease are also unknown; cardiovascular safety trials are currently in progress.

Thus, the appointment of any therapy should be substantiated and take into account the safety profile and efficacy of drugs with a differentiated approach to each individual patient.

Keywords: inhibitors of SGLT2, hypoglycemic drugs.

Стаття надійшла 04.11.2015 року