

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ КАК СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Бондаренко А.И., Ландарь Л.Н.

Оренбургский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии
г. Оренбург

Ключевые слова: тиазолидиндионы, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

Резюме: в работе отмечены основные аспекты обоснования применения тиазолидиндионов в терапии сахарного диабета 2-го типа, раскрыт механизм действия тиазолидиндионов, обуславливающий преодоление инсулинорезистентности тканей и органов, отмечены возможные перспективы широкого применения препаратов данной группы в терапии сахарного диабета 2-го типа.

Resume: in the paper we noted the main aspects of the rationale for using of thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes, we revealed the medication mechanism of thiazolidinediones, which leads to the overcoming of insulin resistance of tissues and organs, we noted the possible prospects for the widespread use of drugs of this group in the treatment of type 2 diabetes.

Актуальность. В современном мире широкое распространение получает сахарный диабет 2-го типа. Образ жизни современного человека характеризуется наличием стрессов, потреблением алкоголя, курением, сниженной двигательной активностью, склонностью к ожирению и т.п. Результатом подобного комплекса неблагоприятных факторов может стать инсулинорезистентность, т.е. подавление адекватного метаболического ответа клеток и тканей на эндогенный инсулин организма. Инсулинорезистентность является главным признаком сахарного диабета 2-го типа. Существуют также объективные факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа, представленные старением, различными сопутствующими инфекционными и неинфекционными заболеваниями и другими особенностями жизнедеятельности организма как динамически развивающейся системы. Отмечено, что в развитии сахарного диабета 2-го типа важную роль играет наследственная предрасположенность. Высокая актуальность распространения сахарного диабета 2-го типа определяется тяжёлыми осложнениями со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы (инфаркты, инсульты). Следовательно, поиск препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа становится одной из наиболее значимых задач современной фармакологии. Данные препараты должны действовать направленно в аспекте изменения метаболических нарушений в организме и формирования адекватного функционирования системы метаболического ответа на инсулин. Препараты из группы тиазолидиндионов уменьшают инсулинорезистентность организма, поэтому могут представлять интерес в качестве средств для лечения сахарного диабета 2-го типа. При этом широкое применение данных препаратов в терапии сахарного диабета 2-го типа окажется возможным только после соответствующего доказательства достаточной безопасности тиазолидиндионов для организма человека.

Цель: обосновать механизм действия тиазолидиндионов и возможность применения препаратов из данной группы для эффективного лечения сахарного диабета 2-го типа.

Задачи: 1. Определить молекулярные механизмы развития фармакологических эффектов тиазолидиндионов, отражающихся в их влиянии на углеводный и липидный обмен; 2. Раскрыть основные особенности эффективности и безопасности существующих препаратов из группы тиазолидиндионов в аспекте возможности их терапевтического использования.

Материал и методы. Теоретический анализ научной литературы по обозначенной теме.

Результаты и их обсуждение. Многофакторность этиологии сахарного диабета 2-го типа, наличие существенных метаболических нарушений в организме ввиду неадекватной реакции организма на инсулин потребовали поиск препаратов, которые бы действовали на молекулярном уровне в борьбе с инсулинорезистентностью организма. Ключевую роль в успехе подобного поиска сыграло открытие рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR). Именно PPAR-рецепторы стали мишенью для новых гипогликемических пероральных препаратов, экспериментально показавших снижение инсулинорезистентности в больном организме, – тиазолидиндионов, открытых крупнейшей фармацевтической компанией Японии Takeda Chemical Industries в 70-х-80-х годах XX века [2].

PPAR-рецепторы локализованы в ядре и являются активаторами транскрипции генов-регуляторов липидного и углеводного обмена, процессов клеточной дифференцировки и клеточной гибели (апоптоза). В организме человека представлены некоторые изоформы PPAR-рецепторов: PPAR α , PPAR γ , PPAR δ . И хотя активация соответствующими лигандами каждого подтипа PPAR-рецепторов играет роль в патогенезе сахарного диабета, направленное действие тиазолидиндионов, обуславливающее гипогликемический и гипоинсулинемический эффекты препаратов, связано преимущественно с активацией PPAR γ -рецепторов. Действие тиазолидиндионов на PPAR γ -рецепторы β -клеток поджелудочной железы приводит к тому, что инсулинорезистентность организма больного снижается [4].

Механизм действия тиазолидиндионов заключается в активации PPAR-рецепторов, максимальная аффинность препаратов отмечается в отношении PPAR γ -рецепторов. В структуре PPAR-рецептора представлены лиганд-связывающий домен, посредством которого осуществляется взаимодействие с лигандом – препаратом из группы тиазолидиндионов – и активация рецептора, и ДНК-связывающий домен, с помощью которого при стимуляции рецептора непосредственно осуществляется взаимодействие с молекулой ДНК в области промотора. Таким образом, результатом взаимодействия препарата с PPAR-рецептором является активация процессов биосинтеза и увеличение числа пероксисом в клетке, различные эффекты со стороны углеводного и липидного обмена организма [2].

Фармакологические эффекты тиазолидиндионов заключаются в следующем. Препараты данной группы инициируют синтез переносчиков глюкозы ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-4 на мембране соответствующих клеток. Так происходит снижение

инсулинорезистентности организма – например, гладкой мускулатуры, клеток печени [4]. Важным звеном действия препаратов является быстрая утилизация свободных жирных кислот, которые могут играть роль в формировании инсулинорезистентности тканей. Тиазолидиндионы синтезируют специфические белки-переносчики жирных кислот, обеспечивая их утилизацию. Также данные пероральные гипогликемические препараты блокируют синтез фактора некроза опухолей α , влияющего на формирование инсулинорезистентности тканей. Отмечается комплексное противовоспалительное и тромболитическое действие тиазолидиндионов. Препараты улучшают липидный профиль крови, нормализуют кровоток коронарных сосудов, препятствуя развитию артериальной гипертензии, стенокардии, сердечной недостаточности. Таким образом тиазолидиндионы препятствуют развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы на фоне сахарного диабета 2-го типа [1, 2].

Тем не менее, перспективы широкого использования тиазолидиндионов в терапии сахарного диабета 2-го типа оказываются не столь очевидными. Синтезированный первым препарат троглитазон на сегодняшний день не применяется в медицинской практике ввиду выраженности побочного действия. Данный препарат стимулирует процессы свободнорадикального окисления в организме, обладает высокой гепатотоксичностью. Существенным фактором риска развития данного побочного эффекта становится нарушение системы антиоксидантной защиты в организме больного. Также отмечалось развитие застойной недостаточности кровообращения, повышение массы тела у пациентов, применявших троглитазон.

Росиглитазон – аналог троглитазона с аналогичным механизмом действия и зарекомендовавший себя как более безопасный лекарственный препарат – в настоящее время применяется в клинической практике. Гепатотоксичность росиглитазона не обнаружена, в то же время риск побочных явлений на уровне сердечно-сосудистой системы в результате применения данного препарата имеет место быть. При длительном применении росиглитазона некоторые авторы отмечают риск развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [1].

Дальнейшие разработки препаратов из группы тиазолидиндионов обеспечили возможность синтеза препарата пиоглитазон, на сегодняшний день являющегося наиболее оптимальным и эффективным препаратом данной группы. Пиоглитазон обладает наивысшей аффинностью к PPAR γ -рецепторам. Препарат характеризуется доказанностью лечебного действия, уменьшает в крови концентрацию атерогенной фракции – липопротеинов низкой плотности, увеличивает содержание антиатерогенной фракции – липопротеинов высокой плотности. Пиоглитазон уменьшает размеры ишемизированного участка в сердечной мышце, уменьшает частоту смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний. Побочные эффекты тиазолидиндионов на сердечно-сосудистую систему, выражающиеся в формировании застойной недостаточности кровообращения, у пиоглитазона выражены в меньшей степени [1,3].

Выводы: 1) Молекулярные механизмы действия тиазолидиндионов раскрываются в активации рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом

(преимущественно PPAR γ -рецепторов), что опосредует такие фармакологические эффекты, как синтез переносчиков глюкозы и повышение чувствительности тканей к инсулину и к глюкозе, а также нормализацию липидного профиля в крови, улучшение кровотока в сердечной мышце и предотвращение развития сахарного диабета 2-го типа со стороны сердечно-сосудистой системы; 2) Препараты из группы тиазолидиндионов характеризуются широким спектром эффективности и безопасности: троглитазон не применяется на сегодняшний день в медицинской практике из-за высокой частоты побочных эффектов на уровне печени и сердечно-сосудистой системы, в то время как пиоглитазон характеризуется обоснованной относительно высокой безопасностью и доказанной эффективностью, может использоваться для снижения риска развития осложнений сахарного диабета 2-го типа; разработка препаратов данной группы и подтверждение их свойств продолжают ввиду необходимости повышения оптимальности терапевтического действия.

Литература

1. Александров, А.А. Тиазолидиндионы – агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом: «что в имени тебе моём?» [Текст] / А.А. Александров // Российский медицинский журнал. – 2011. – №13. – С. 847-852.
2. Александров, А.А. Тиазолидиндионы: всерьёз и надолго [Текст] / А.А. Александров, И.И. Чукаева, М.Н. Ядрихинская, О.А. Шацкая // Медицинский совет. – 2011. – №11. – С. 92-97.
3. Мкртумян, А.М. Тиазолидиндионы: действительно ли много шума из ничего? [Текст] / А.М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2008. – №1. – 2008. – С. 28-30.
4. Пэрадайн, Н.А. PPAR рецепторы – мишени для лекарственных препаратов [Текст] / Н.А. Пэрадайн, Н.В. Шувалова // Здоровоохранение Чувашии. – 2012. – №2. – С. 65-69.