

însă semnificative statistic, dar este primul semn de influențare a memoriei de către aceste substanțe.

În ziua a șasea, după îndepărtarea platformei submerse, rezultatele au arătat că cele două benzodiazepine administrate, singure sau în asociere, la dozele utilizate de noi, nu au influențat negativ memoria de referință a șoarecilor. Astfel, șoarecii tratați cu asocierea APZ+BRZ au petrecut cel mai mult timp și au parcurs cea mai mare distanță în cadranul NV, în care s-a aflat platforma. De asemenea, au petrecut cel mai mult timp și au avut și cele mai multe treceri prin zona P, definită ca zona exactă în care s-a aflat poziționată platforma înainte de a fi îndepărtată.

Concluzii

În urma cercetărilor experimentale efectuate, putem afirma că cele două benzodiazepine studiate, alprazolam și bromazepam, la dozele administrate, singure sau în asociere, nu influențează în sens negativ abilitatea șoarecilor de a se menține pe axul în rotație sau capacitatea de a învăța și de a memora poziția platformei în testul labirintului acvatic Morris. În vederea stabilirii exacte a influenței benzodiazepinelor asupra tonusului muscular și a memoriei spațiale ale animalelor, sunt necesare cercetări suplimentare, la alte niveluri de doze și cu înlăturarea a cât mai multor factori generatori de erori.

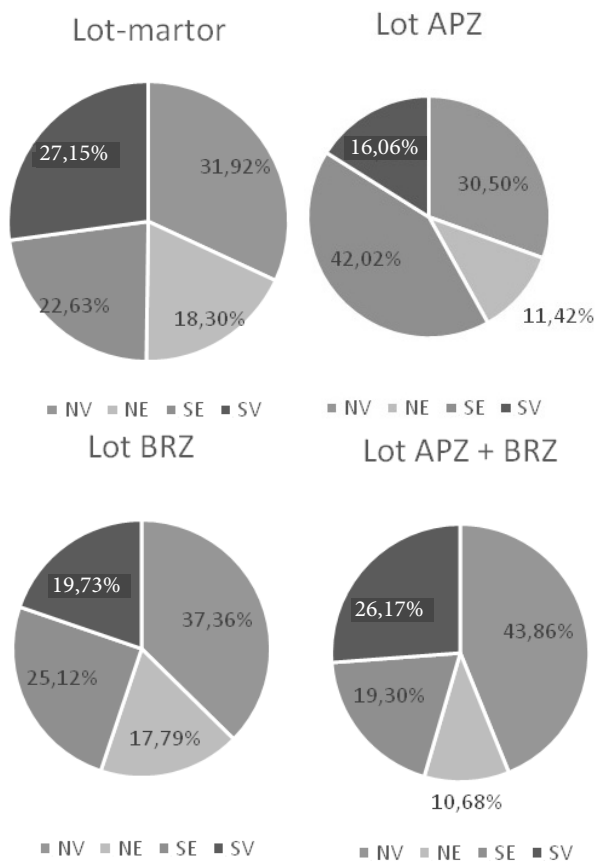


Figura 3. Timpul petrecut în cele patru cadrane ale bazinului, după îndepărtarea platformei (%)

Bibliografie

1. Bourin M., Hascoet M., Mansouri B., et al. *Comparison of behavioral effects after single and repeated administrations of four benzodiazepines in three mice behavioral models*. In: Journal of Psychiatry and Neuroscience, 1992; nr. 17(2), p. 72-77.
2. Brooks S., Dunnett B. *Tests to assess motor phenotype in mice: a user's guide*. In: Nature Reviews Neuroscience, 2009; nr. 10, p. 519-529.
3. Cristea Aurelia Nicoleta (sub redacția). *Tratat de Farmacologie*. Ediția I. București: Editura Medicală, 2006, p. 46-65.
4. Deacon R. *Measuring Motor Coordination in Mice*. In: Journal of Visualized Experiments, 2013; nr. 75, p. 2609.
5. Kurko T., Saastamoinen L., Tähkäpää S., et al. *Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies*. In: European Psychiatry, 2015; nr. 30(8), p. 1037-1047.
6. Lister R.G. *The Amnesic Action of Benzodiazepines in man*. In: Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1985; nr. 9, p. 87-94.
7. Roth T., Roehrs T., Wittig R., Zorick F. *Benzodiazepines and memory*. In: British Journal of Clinical Pharmacology, 1984; nr. 18 (suppl. 1), p. 45-49.
8. Uzun S., Kozumplik O., Jakovljević M., Sedić B. *Side effects of treatment with benzodiazepines*. In: Psychiatria Danubina, 2010; nr. 22(1), p. 90-93.

Anca Zanfirescu, conferențiar universitar,
UMF Carol Davila, București,
tel.: +40723632617,
e-mail: zanfirescuanca@yahoo.com.

CZU: 615.252.349.7

ANTIDIABETICELE ORALE: NOI ABORDĂRI ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

**Nicolae BACINSCHI¹, Aurelia BACINSCHI²,
Stela BACINSCHI-GHEORGHIȚA³**

¹Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Centrul Republican de Diagnosticare Medicală,
³IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Grupele de antidiabetice orale disponibile actualmente sunt utilizate singure sau în combinații, dar un număr mare de molecule, unele cu mecanisme noi, formează clase noi de preparate, cum ar fi: bi/pan agonistii PPAR receptorilor, inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu / glucoză (SGLT2), inhibitorii duali SGLT1/SGLT2, activatorii AMPK-kinazei, activatorii de glucokinază, inhibitorii alfa-glucosidazei, inhibitorii aldoreductazei, analogii amilinei, antagoniștii re-

ceptorului CB1-canabionoid, agoniștii receptorului cuplat cu proteina G, agoniștii peptidici hibridi, antagoniștii receptorilor de glucagon, secheștrantii acizilor biliari, agoniștii receptorilor dopaminei etc.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, antidiabetice orale, mecanisme noi, agoniști, antagoniști, inhibitori, activatori

Summary

Oral antidiabetics: new approaches to type 2 diabetes

Currently available antidiabetic drugs are used alone or in combinations but a large number of molecules, some with novel mechanisms, are being developed under newer classes like: dual/pan PPAR agonists, Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, dual SGLT1/SGLT2 inhibitors, AMPK activators, glucokinase activators, alpha-glucosidase inhibitors, aldose reductase inhibitors, amylin analogs, canabionoid CB1-receptor antagonists, G-protein coupled receptor agonists, hybrid peptide agonists, glucagon receptor antagonists, bile acid sequestrant, dopamine receptor agonists etc.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, novel mechanisms, agonists, antagonists, inhibitors, activators

Резюме

Пероральные противодиабетические препараты: новые возможности лечения сахарного диабета 2 типа

В настоящее время доступные группы пероральных противодиабетических средств используются самостоятельно или в комбинации, но большое количество молекул, некоторые из которых с новым механизмом действия, составляют новые классы препаратов, такие как: двойные или полные агонисты PPAR рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2), двойные ингибиторы SGLT1/SGLT2, активаторы AMPK-киназы, активаторы глюкокиназы, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы альдоредуктазы, аналоги амилина, антагонисты CB1-каннабиноидного рецептора, агонисты рецепторов, связанных с белком G, гибридные пептидные агонисты, антагонисты рецепторов глюкагона, секвестранты желчных кислот, агонисты дофаминовых рецепторов и т.д.

Ключевые слова: сахарный диабет, противодиабетические средства, новые механизмы, агонисты, антагонисты, ингибиторы, активаторы

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) este o maladie care afectează peste 400 milioane de oameni din întreaga lume. În 2040, numărul de bolnavi va constitui circa 640 milioane de persoane. Prevalența DZ2 se așteaptă să se dubleze în următorii 20 de ani, din contul creșterii numărului persoanelor de vârstă a treia, a obezității, a numărului de grupuri etnice cu risc înalt în populație, ceea ce va majora riscul de boli cardiovasculare, afectarea rinichilor, retinopatie și neuropatie.

Algoritmele de tratament al diabetului subliniază necesitatea unui control glicemic bun, pentru a reduce dezvoltarea sau progresarea

complicațiilor diabetului. În ultimii ani a crescut numărul agenților hipoglicemici disponibili pentru tratamentul DZ2. Terapia medicamentoasă include nu numai antidiabetice propriu-zise, ci și alte strategii pentru a menține controlul glicemic în timp, adesea necesitând mai multe medicamente cu diferite mecanisme de acțiune. Medicii ar trebui să fie familiarizați cu diferitele tipuri de medicamente existente pentru tratamentul diabetului zaharat și să le selecteze pe cele mai eficiente, mai sigure și mai bine tolerate de către pacienți. În acest articol intenționăm să facem o analiză a grupelor actuale și viitoare de antidiabetice, a beneficiilor și limitărilor diferitor medicamente pentru bolnavii cu DZ2, utilizarea lor în practica medicală și în situații speciale [1, 2, 9, 12, 14].

În funcție de mecanismul de acțiune, preparatele antidiabetice se subdivizează în:

- 1) preparate de substituție – *preparatele insulinei*;
- 2) preparate ce contribuie la eliberarea insulinei (secretagoge):
 - derivații sulfonilureei: *glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona etc.*;
 - meglitinidele: *repaglinida, nateglinida, metinglinida*;
 - incretinele: agoniștii GLP-1 – *exenatida, liraglutida, lixisenatida*;
 - inhibitorii DPP-IV – *sitagliptina, valdagliptina, saxagliptina*;
- 3) preparate ce contribuie la utilizarea glucozei – *biguanidele: metformina, metformina retard*;
- 4) preparate care inhibă absorbția glucozei din intestin – *tetrazaharidele: acarboza, miglitolul, vogliboza*;
- 5) preparate ce cresc sensibilitatea celulelor țintă la insulină (insulinosenșibilizantii) – *tiazolidindionele: pioglitazonul, roziglitazonul*;
- 6) preparate care inhibă metabolismul glucozei – *inhibitorii aldozoreductazei: tolrestatul, epalrestatul*;
- 7) preparate combinate:
 - *Glibomed și glucovance (glibenclamidă+metformină)*;
 - *Avandamet (metformină+roziglitazonă)*;
 - *Avandaril (roziglitazon+glimeperidă) etc.*

Actualmente, în *Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova* sunt înregistrate următoarele antidiabetice orale:

1) Biguanidele: metformina (glucofag, siofor, insufor, metformina actavis, formetin, glifor, metfogamma);

2) Sulfonilureicele: glimepirida (amaril, glimepirida, glisen, limeral, meglumid, oltar); gliclazida (diaprel, gliclazida MR, glucoton, gliclada); glibenclamida (glibenclamida, glibenclamida-zdorovie, maninil);

3) Inhibitorii dihidropeptidazei-4 (IDPP-4): vil-dagliptina (galvus); sitagliptina (januvia);

4) Agoniștii peptidei glucagonului-1 (GLP-1): lixisenatida (lyxumia);

5) Meglitinidele: repaglinida (insvada, novonorm, reneos);

6) Combinații: metformina+glibenclamida (glibomet); metformina+sitagliptina (janumet); metformina+vidagliptina (galvusmet).

Cercetările experimentale și studiile clinice din ultimul deceniu au elucidat mai multe aspecte patogenetice ale diabetului zaharat tip 2, fiind elaborate noi strategii în tratamentul acestei afecțiuni. Acestea se reduc la obținerea unor preparate noi din grupele deja aprobate sau din grupe cu mecanisme noi de acțiune. Referitor la prima direcție, putem menționa noi produse din: agoniștii GLP-1 (albiglutida, dulaglutida, semaglutida); inhibitorii DPP-IV (alogliptina, linagliptina, gemigliptina, evogliptina, sitagliptina+simvastatina); analogii amilinei (pramlintid). Printre grupele de antidiabetice cu mecanisme noi de acțiune le putem menționa pe cele înregistrate deja în unele țări sau care se află în etape avansate de studii clinice (fazele II și III): inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză – gliflozinele (dalagliflozina, canagliflozina, empagliflozina etc.); modulatorii bi- și pan ai PPAR receptorilor – glitazarele (tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, ciclitazar etc.); antagoniștii GB1-receptorilor canabinoizi (rimonabant); activatorii AMP-proteinkinazei – gliminele (imeglimina); activatorii glucokinazei (piragliatin etc.); sirtuinele (resveratrol etc.); agoniștii D2-receptorilor (bromocriptina etc.) și secheștrării acizilor biliari (colescelevam etc.).

La nivel experimental sau ca ipoteze de cercetări se află o gamă largă de substanțe: 11-beta-hidroksiteroid dehidrogenaza de tip 1 (11p-HSD-1); inhibitorii ai PTP-1B (proteină tirozină fosfatază-1B); antagoniștii ai GCGR (receptor de glucagon); antagoniștii GR (receptor glucocorticoid); agoniștii GPR119 (receptor 119 cuplat cu proteină); medicamente ce cresc secreția de GLP-1 (agoniști ai receptorului GPR40, receptor al acidului biliar cuplat cu proteină G (TGR5), agoniștii acil-CoA, inhibitorii diacilglicerol aciltransferaza 1 – DGAT1); agoniștii receptorului FGF-21 (factor de creștere fibroblast-21); ranolazina; leptina și analogii ei; adiponectina și analogii ei; antagoniștii rezistinei; antagoniștii TNF-alfa; antagoniștii glucagonului; supresorii acizilor grași liberi; antagoniștii neuropeptidei γ ; inhibitorii glicozilării; beta-3-agoniștii. Totodată, în studii sunt unele metode de tratament al diabetului zaharat: preparate antiinflamatoare și imunomodulatoare; protecția și regenerarea celulelor beta pancreatice; transplantul de celule pancreatice [1, 2, 9, 12, 17].

Agoniștii receptorilor GLP1. În prezent, agoniștii receptorilor GLP1 sunt disponibili numai sub formă injectabilă o dată pe zi sau o dată pe săptămână. Semaglutida, sub formă injectabilă, este un agonist cu acțiune prelungită, administrat o dată pe săptămână. Recent a fost elaborată o formă orală de semaglutidă, care are o solubilitate mai mare și este rezistentă la degradarea enzimatică. În studiul de fază, doi pacienți cu DZ2, cu o durată a maladiei de 6-7 ani, tratați cu sau fără metformină (HbA1c 7,0-9,5%), au folosit semaglutida intern în doze de 2,5, 5, 10, 20 sau 40 mg/zi sau semaglutidă injectată o dată pe săptămână 1 mg. Studiul a demonstrat că, după utilizarea timp de 26 de săptămâni, valoarea medie a HbA1c a scăzut în funcție de doza semaglutidei orale de la 0,7% (2,5 mg) până la 1,9% (40 mg). Semaglutida, administrată subcutanat o dată pe săptămână, de asemenea a produs o scădere cu 1,9% a HbA1c. La utilizarea semaglutidei intern 5 mg, peste 80% din pacienți au atins valorile HbA1c mai mici de 7%, iar în doze de 10 mg sau mai mult, HbA1c a constituit sub 6,5%. Concomitent s-a constatat o reducere semnificativă a glicemiei și o pierdere în greutate de 5%. Rezultatele relatate au permis de a include semaglutida administrată pe cale orală într-un studiu extins de fază 3 [16].

Analogii amilinei. Amilina este secretată concomitent cu insulina de celulele beta-pancreatice și este responsabilă de controlul glicemiei postprandiale. În DZ2, secreția și activitatea amilinei sunt dereglate similar cu cele ale insulinei. Pramlintidul administrat înainte de mese diminuează evacuarea hranei din stomac; reduce eliberarea glucagonului dependentă de glucoză; micșorează necesitatea în insulină la mese; crește senzația de sațietate; reduce masa corpului; diminuează nivelul HbA1c cu 0,5-0,7%; ameliorează unii parametri ai sistemului cardiovascular. Preparatul este indicat în tratamentul DZ tipurile 1 și 2 în asociere cu insulina la bolnavii la care aceasta nu asigură un control adecvat al glicemiei. Pramlintidul se administrează subcutanat câte 60, 90 sau 120 mkg de 2-3 ori/zi înainte de mese [10, 14, 21].

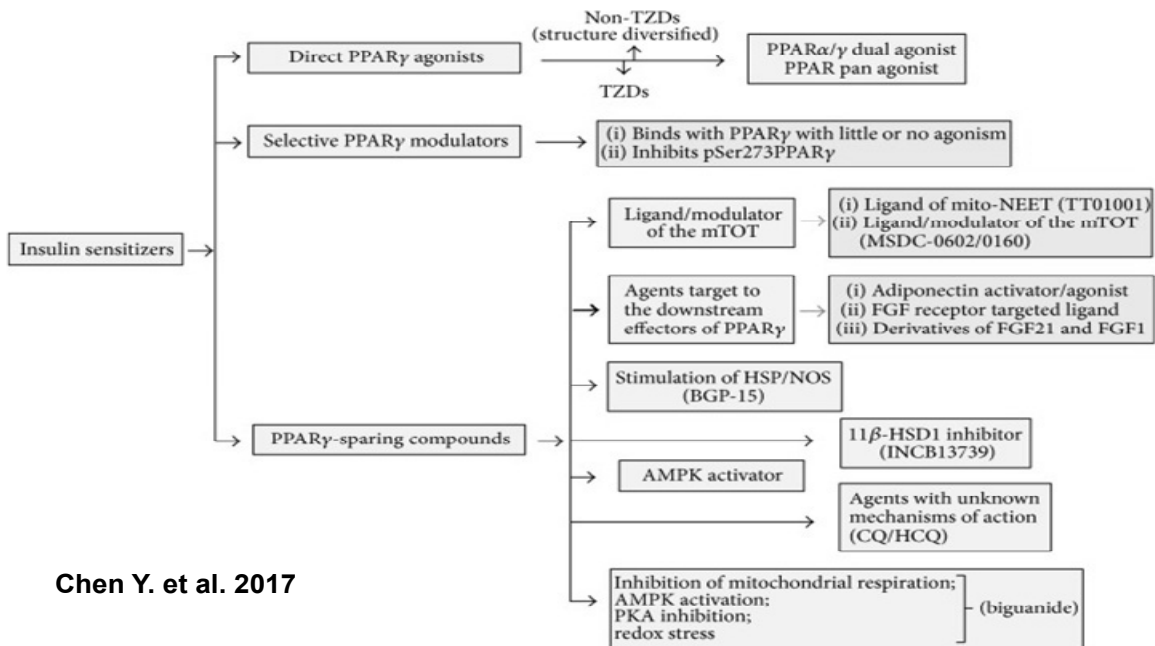
Preparatele ce cresc sensibilitatea la insulină (insulinosensibilizații). Acestea au efecte pozitive atât asupra țesuturilor-țintă, cât și asupra pancreasului, pot inversa evoluția bolii și preveni progresarea și dezvoltarea complicațiilor diabetice. Din aceste considerente, insulinosensibilizații ar fi preferabili pentru pacienții cu DZ tip 2, dacă efectele lor adverse (retenția de lichide, creșterea în greutate, hemodiluția, edemul și insuficiența cardiacă congestivă) ar putea fi reduse la minimum. Astfel, elaborarea unui insulinosensibilizant sigur și eficient rămâne o problemă prioritară.

În acest context, primii insulinosensibilizatori, agoniștii receptorilor PPAR γ , nu satisfac pe deplin cerințele pentru acest tip de medicamente și actualmente sunt cercetate alte grupe în baza studiului mecanismelor patofiziologice ale insulinoresistenței.

Actualmente, insulinosensibilizatorii sunt subdivizați în: agoniști direcți ai PPAR γ , modulatori selectivi ai PPAR γ și compuși care protejează PPAR γ . Agoniști direcți ai PPAR γ includ agoniștii PPAR γ puri și bi-agoniștii PPAR α/γ . Modulatorii PPAR γ selectivi sunt în principal compuși care se leagă cu PPAR γ , dar prezintă agonism puțin sau deloc și inhibă fosforilarea PPAR γ la serina 273 într-o manieră selectivă a țesutului. Compușii care protejează PPAR γ nu se leagă cu PPAR γ , ci cu țintele mitocondriale noi identificate, proteinele mitocondriale externe sau pe membrana internă. Acești agoniști țintesc așa efectori precum: căile de semnalizare ale factorului de creștere de adiponectină și ale factorului de

creștere fibroblast 21 (FGF21); inductori ai proteinei de șoc (HSP); activatori ai proteinkinazei 5'adenozin monofosfat activat (AMPK); inhibitori ai 11p-hidroxis-teroid dehidrogenazei tip 1 (11p-HSD1); biguanidele și clorochinele (figura 1) [1].

Modulatorii PPAR β/δ . Efectele modulatorilor PPAR β/δ în diabetul zaharat de tip 2 sunt datorate acțiunii la nivelul: țesutului adipos – previn rezistența la insulină indusă de IL-6 prin inhibarea STAT3 în mușchii scheletici; comută polarizarea macrofagelor către fenotipul M₂ antiinflamator; induc oxidarea acizilor grași, reducând disponibilitatea lor pentru sinteza lipidelor complexe implicate în inflamație; previn stresul reticulului endoplasmatic prin activarea AMP-kinazei în ficat; blochează efectele IL-6 prin inhibarea căii STAT3 prin mai multe mecanisme în celulele pancreatice beta; promovează efectele benefice ale GLP-1 în pancreas; cresc secreția de insulină stimulată cu glucoză (figura 2) [1, 9, 13, 16].



Chen Y. et al. 2017

Figura 1. Clasificarea insulinosensibilizatorilor (după Chen Y. et al., 2017)

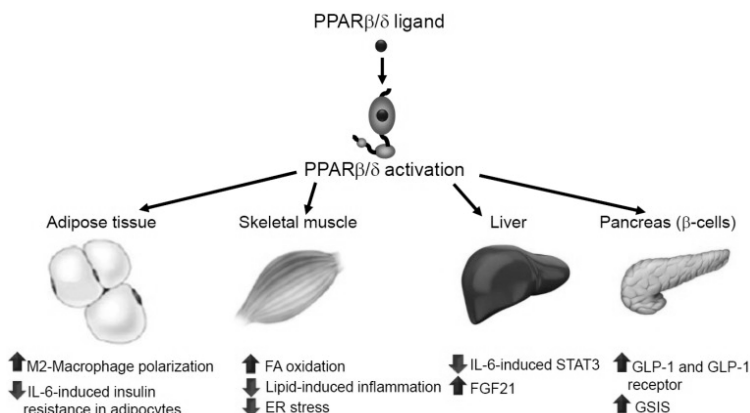


Figura 2. Efectele PPAR β/δ în diabetul zaharat de tip 2 (după Palomer X. et al., 2018)

Inhibitorii SGLT2 în DZ2. În rinichi, glucoza este filtrată liber în glomerul și este reabsorbită prin mecanisme de transport activ în tubul proximal prin co-transportorii sodiu-glucoză SGLT1 și SGLT2. SGLT1, care se găsește în intestin și alte țesuturi, determină aproximativ 10% din reabsorbție. SGLT2, exprimat exclusiv în segmentul S1 al tubului proximal, determină aproximativ 90% din reabsorbție. Gradientul de concentrație ce acționează asupra acestor transportoare este asociat de pompa Na⁺/ATPază și transportat înapoi în sânge prin intermediul transportorului de glucoză GLUT2 (figura 3). Astfel, gliflozinele vor inhiba transportorul SGLT2, cu inhibarea reabsorbției de glucoză, datorită localizării sale exclusive în rinichi [3, 5, 14, 17–20].

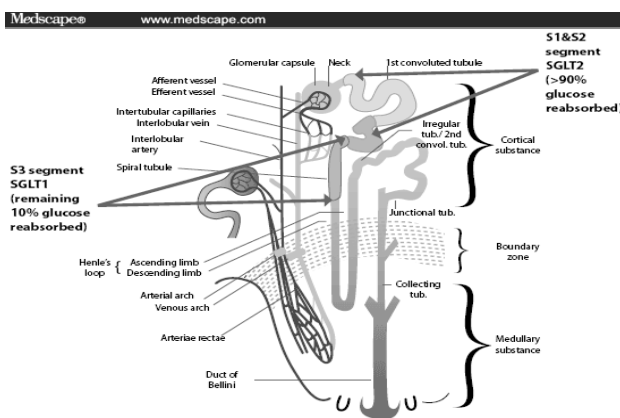


Figura 3. Acțiunea co-transportorilor sodiu-glucoză SGLT1 și SGLT2 (după Scheen A.J., 2018)

Efectul nefroprotector al inhibitorilor SGLT2 se realizează datorită: reducerii hiperfiltrării glomerulare prin restaurarea feedbackului tubuloglobular, efect care este mediat de creșterea eliberării de sodiu în tubul distal; ameliorării oxigenării renale datorită încărcării tubulare reduse; efectului antiinflamator și antifibrotic (figura 4) [5].

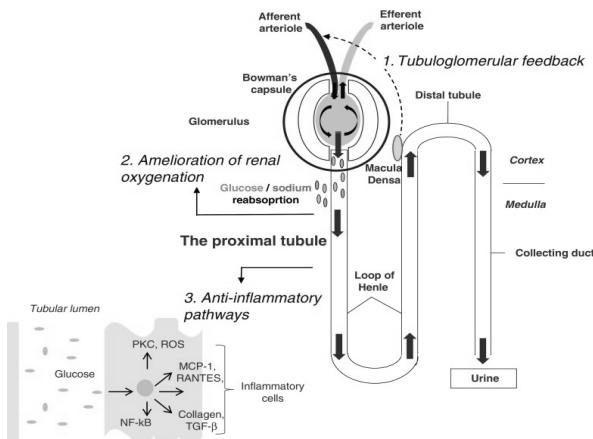


Figura 4. Efectul nefroprotector al inhibitorilor SGLT2 (după Dekkers C.C.J., 2018)

Efectele pleiotrope ale SGLT2 se reduc la: scăderea masei corporale pe baza reducerii grăsimilor anormale viscerale; micșorarea tensiunii sistolice și celei diastolice prin diureza osmotică inițială și inhibarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină; majorarea HDL-colesterolului și micșorarea trigliceridelor; diminuarea nivelurilor serice ale acidului uric; creșterea filtrării glomerulare cu dezvoltarea acțiunii nefroprotectoare [14].

Inhibitorii duali ai SGLT1 și SGLT2. Sotagliflozina este un inhibitor dual al SGLT1 și SGLT2 cu selectivitate de aproximativ 20 de ori pentru SGLT2. Studiile experimentale au demonstrat că sotagliflozina a crescut excreția glucozei prin urină, eliberarea de glucoză în cec, majorarea nivelului postprandial al GLP1 și eliberarea peptidelor YY, care au fost asociate cu scăderi semnificative ale glucozei postprandiale. Sotagliflozina, la pacienții cu DZ2 care nu au fost controlați cu metformină, a redus glicemia și HbA1c cu o excreție modestă a glucozei prin urină, în comparație cu inhibitorii selectivi SGLT2. Eficacitatea glicemică ridicată observată numai prin excreția modestă a glucozei urinare a sugerat că a fost inhibată SGLT1 gastrointestinală. Studiile asupra fazei 1 și fazei 2 au identificat oportunități speciale de sinergie cu inhibitorii dihidripeptidazei-4 pentru tratamentul pacienților cu DZ2 și insuficiență renală [14].

Activatorii AMP-kinazei. AMP – proteina kinaza activată (AMPK) – este o enzimă ce controlează metabolismul energetic prin reglarea homeostazei glucozei și a acizilor grași în țesuturile periferice, mușchii scheletici și ficat – țesuturile-cheie în patogeneza diabetului de tip 2. Activatorii AMPK vor normaliza glicemia și profilul lipidic prin: stimularea captării glucozei (independent de insulină); oxidarea lipidelor; scăderea producției de glucoză și lipide. Din această grupă fac parte: activatori activi și neselectivi ai AMPK (metformina și imeglimina); activatorii selectivi și direcți ai AMPK (comparativ cu activarea indirectă și neselectivă produsă de metformină) induc un beneficiu mai mare asupra diabetului și a profilului dislipidemic [1, 23].

Imeglimina vizează cele trei defecte-cheie ale diabetului de tip 2: producerea insuficientă de insulină; sinteza excesivă de glucoză de către ficat; scăderea captării de glucoză de către mușchii scheletici. Preparatul este un activator indirect al AMP-kinazei, acționând la nivel mitocondrial pentru a reduce raportul fosfat (ATP/ADP). Este singurul produs antidiabetic care vizează direct ficatul, mușchii scheletici și pancreasul, implicate în reglarea glucozei, printr-un mecanism de acțiune inovator – inhibarea fosforilării oxidative. Astfel, se inhibă gluconeogeneza hepatică, crește absorbția glucozei musculare prin restabilirea

consumului de glucoză cu un mecanism independent de insulină, se restabilește secreția normală de insulină printr-un mecanism dependent de glucoză. I meglimina este recomandată: ca adjuvant activ la dietă și exerciții pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2; ca monoterapie sau ca terapie suplimentară cu antidiabetice prescrise, dacă agentul unic nu asigură un control glicemic adecvat; poate fi o alternativă reală pentru populația în vârstă și persoanele cu insuficiență renală cronică [1].

Activatori ai glucokinazei (GK) – piragliatina.

Glucokinaza este o enzimă implicată în controlul echilibrului energetic. Prin fosforilarea glucozei (ficat, pancreas, intestin și creier), GK acționează ca un senzor de glucoză, controlând atât secreția de insulină indusă de glucoză în celulele beta, cât și metabolismul glucozei în ficat. Afectarea genei ce codifică GK la bolnavii cu DZ2 se caracterizează prin micșorarea capacității de răspuns la glucoză a celulelor beta, reducerea acumulării de glicogen și creșterea producerii de glucoză hepatică după mese. Activatorii de GK vor restabili detectarea adecvată a glucozei, adică secreția de insulină ca răspuns la glucoză, producția de glucoză hepatică și secreția de GLP1 [17].

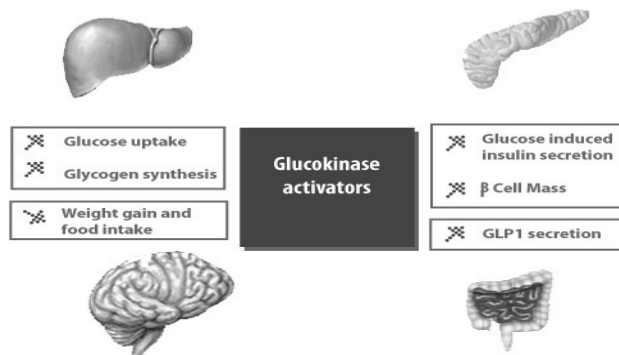


Figura 5. Efectele activatorilor de glucokinază în diabetul zaharat (după Rochester C.D., 2014)

Inhibitorii 11 β -HSD1. 11 β -hidroxisteroid dehidrogenaza tip 1 (11 β -HSD1) este o enzimă ce reglează nivelurile de glucocorticoizi din țesutul adipos, mușchii scheletici și ficat. Glucocorticoizii reglează secreția de adipokine respective, modelul de răspuns al insulinei pentru țesuturile-țintă, masa de grăsime viscerală și profilul lipidic plasmatic. Printre inhibitorii 11 β -HSD1 se evidențiază cei cu acțiune neselectivă (carbenoxolona, vitamina A) și cei cu acțiune selectivă (INCB013739, MK0916, PF915275, AMG221). Inhibitorii 11 β -HSD1 normalizează secreția de adipokină, cu efect benefic asupra parametrilor cardiometabolici. Inhibitorii 11 β -HSD1 ca antidiabetice realizează controlul glicemic prin: micșorarea rezistenței la insulină; ameliorarea profilului lipidic; reducerea riscurilor cardiovasculare [1, 17].

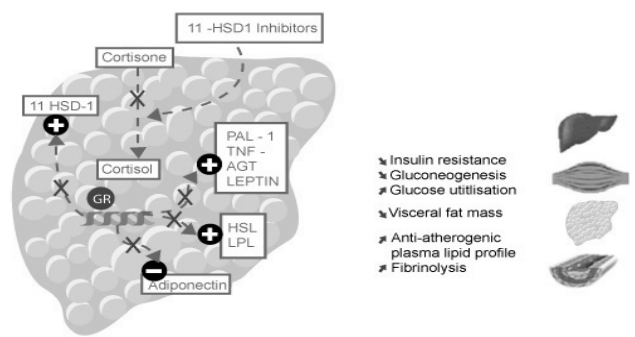


Figura 6. Efectele inhibitorilor 11 β -HSD1 în diabetul zaharat (după Rochester C.D., 2014; Chen Y. et al., 2017)

Inhibitorii aldoreductazei (tolrestat, epalrestat, ponalrestat, zenarestat, zopolrestat). În condiții fiziologice (figura 7 A), glucoza este utilizată pentru producerea energiei (ATP) prin intermediul glicolizei și a căilor ciclului Krebs. Glucoza poate trece pe calea pentozo-fosfat cu producerea de NADPH și riboză. Excesul de glucoză poate fi depozitat ca glicogen sau acizi grași. În condițiile diabetului zaharat (figura 7 B), aproximativ 30% din glucoză poate fi oxidată pe cale poliolică, cu transformarea mai întâi în sorbitol, apoi în fructoză prin intermediul a două reacții consecutive, care transformă de asemenea NADPH în NADH [6, 7, 8, 22].

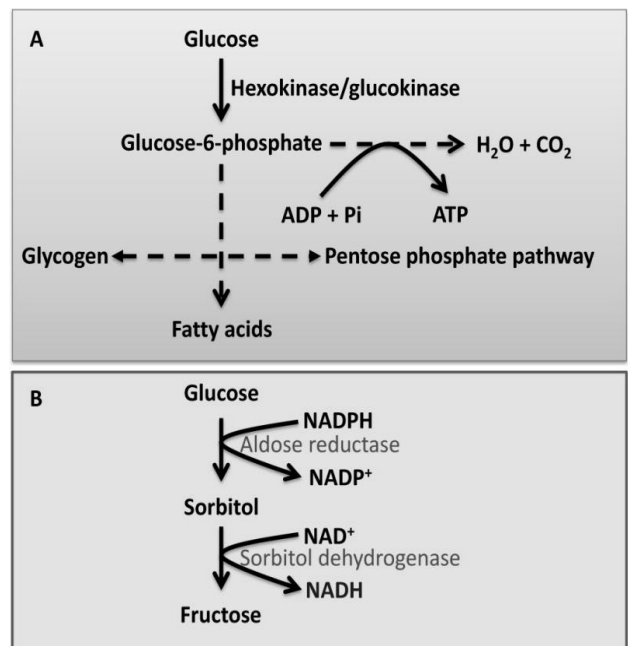


Figura 7. Căile metabolice ale glucozei în condiții euglicemice și hiperglicemice (după Yan L.J., 2018)

Calea poliolică este principala verigă patogenică a nefropatiei diabetice, în care enzima aldoreductaza transformă glucoza în sorbitol (un zahăr relativ nemetabolizabil). Metabolizarea glucozei pe această cale determină: stresul osmotic; stresul oxidativ;

activarea proteinei kinaze C (PKC); producerea de produse finale de glicozilare (AGE) în rinichi (figurile 8, 9) [4, 7, 8].

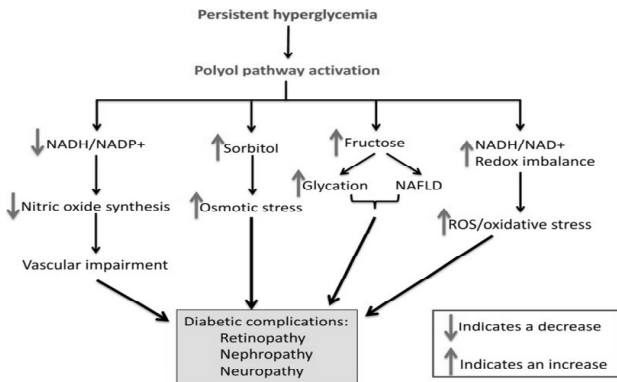


Figura 8. Mecanismele patofiziologice ale căii poliolică în hiperglicemie (după Yan L.J., 2018)

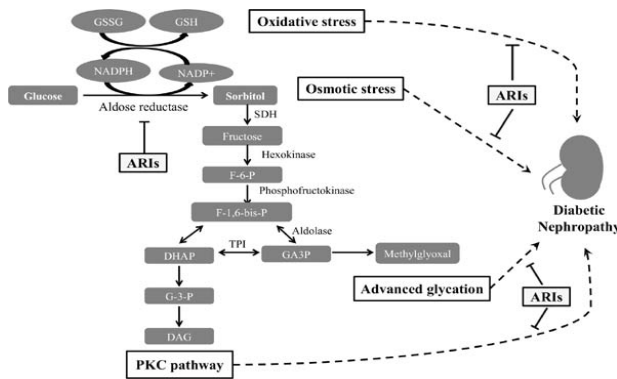


Figura 9. Patogeneza nefropatiei diabetice (după El-Gamal H., Munusamy S., 2017)

Inhibitorii aldoreductazei naturali. Soiurile de cartof violet și roșu au un nivel ridicat de compuși polifenolici (acid fenolic) și antocianide (derivați de petunidină, peonidină, malvidină și pelargonidină) cu proprietăți antioxidante. S-a constatat un potențial inhibitor al extractelor din cartofi asupra activității alfa-amilazei, alfa-glucosidazei și aldoreductazei. Extractul din cartofii violeti a demonstrat cea mai eficientă inhibare a alfa-amilazei, alfa-glucosidazei și aldoreductazei. Antocianidele s-au manifestat ca inhibitori necompetitivi ai acestor enzime, iar acizii fenolici – ca inhibitori amestecați pentru α -amilază și α -glucozidază și inhibitori necompetitivi pentru aldoreductază.[11, 12].

Cercetările asupra preparatelor antidiabetice sunt într-o ascensiune permanentă și se bazează pe elucidarea mecanismelor patogenetice ale dereglărilor metabolice în diabetul zaharat și descoperirea unor noi ținte terapeutice.

Bibliografie

- Chen Y. et al. *Discovery of Novel Insulin Sensitizers: Promising Approaches and Targets*. In: PPAR Res., 2017: 8360919.
- Chikara G. et al. *A Narrative Review of Potential Future Antidiabetic Drugs: Should We Expect More?* In: Indian J. Clin. Biochem., 2018, Apr., nr. 33(2), p. 121-131.
- da Silva P.N. et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors: a new antidiabetic drug class*. In: Medchemcomm, 2018, Jun. 6, nr. 9(8), p. 1273-1281.
- Dewanjee S. et al. *Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets*. In: Eur. J. Pharmacol., 2018, Aug. 15, nr. 833, p. 472-523.
- Dekkers C.C.J., Gansevoort R.T., Heerspink H.J.L. *New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors*. In: Curr. Diab. Rep., 2018, Mar. 27, nr. 18(5), p. 27.
- Dréanic M.P., Edge C.M., Tuttle T. *New Insights into the Catalytic Mechanism of Aldose Reductase: A QM/MM Study*. In: ACS Omega, 2017, Sep. 30, nr. 2(9), p. 5737-5747.
- El Gamal H., Eid A.H., Munusamy S. *Renoprotective Effects of Aldose Reductase Inhibitor Epalrestat against High Glucose-Induced Cellular Injury*. In: Biomed. Res. Int., 2017: 5903105.
- El Gamal H., Munusamy S. *Aldose Reductase as a Drug Target for Treatment of Diabetic Nephropathy: Promises and Challenges*. In: Protein. Pept. Lett., 2017, nr. 24(1), p. 71-77.
- Han L. et al. *PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ* . In: Future Cardiol., 2017, May, nr. 13(3), p. 279-296.
- Hoogwerf B.J., Doshi K.B., Diab D. *Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk*. In: Vasc. Health Risk Manag., 2008, nr. 4(2), p. 355-362.
- Kalita D. et al. *Inhibition of α -glucosidase, α -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds*. In: PLoS One, 2018, Jan. 25, nr. 13(1): e0191025.
- Kerru N. et al. *Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review*. In: Eur. J. Med. Chem., 2018, May 25, nr. 152, p. 436-488.
- Maltarollo V.G. et al. *Advances and Challenges in Drug Design of PPAR δ Ligands*. In: Curr. Drug Targets., 2018, nr. 19(2), p. 144-154.
- Marín-Peñalver J.J. et al. *Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: World J. Diabetes, 2016, Sep. 15, nr. 7(17), p. 354-395.
- Mittermayer F. et al. *Addressing Unmet Medical Needs in Type 1 Diabetes: A Review of Drugs Under Development*. In: Curr. Diabetes Rev., 2017, nr. 13(3), p. 300-314.
- Palomer X. et al. *PPAR β/δ : A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders*. In: Int. J. Mol. Sci., 2018, Mar. 20, nr. 19(3): E913.
- Rochester C.D., Akiyode O. *Novel and emerging diabetes mellitus drug therapies for the type 2 diabetes patient*. In: World J. Diabetes, 2014, Jun. 15, nr. 5(3), p. 305-315.
- Santos L.L. et al. *Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: Rev. Assoc. Med. Bras. (1992), 2017, Jul., nr. 63(7), p. 636-641.

19. Scheen A.J. *Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. In: *Drugs*, 2015, Jan., nr. 75(1), p. 33-59.
20. Scheen A.J. *Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors*. In: *Circ. Res.*, 2018, May 11, nr. 122(10), p. 1439-1459.
21. Shah R.B. *Insulin delivery methods: Past, present and future*. In: *Int. J. Pharm. Investig.*, 2016, Jan.-Mar., nr. 6(1), p. 1-9.
22. Yan L.J. *Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway*. In: *Animal Model Exp. Med.*, 2018, Mar., nr. 1(1), p. 7-13.
23. Weikel K.A., Ruderman N.B., Cacicedo J.M. *Unraveling the actions of AMP-activated protein kinase in metabolic diseases: Systemic to molecular insights*. In: *Metabolism*, 2016, May, nr. 65(5), p. 634-645.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.33.012

STRATEGII DE OBTINERE A ANTIBIOTICELOR NOI

Nicolae BACINSCHI, Ina GUȚU,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Rezumat

Elaborarea antibioticelor noi s-a axat pe descoperirea unor grupe noi – lipopeptide ciclice (daptomicină); glicilciline (tigeciclină); pleuromutiline (lefamulină, retapamulină); streptogramine (quinopristină/dalfopristină) – sau pe obținerea unor antibiotice noi din grupele deja cunoscute: cefalosporine de generația V (ceftobiprol, ceftarolină, ceftolozan, cefditoren); carbapeneme (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); monobactame (tigemonam); asocieri beta-lactamine + inhibitori beta-lactamaze (cefoperazonă + sulbactam; piperacilină + tazobactam; ceftazidim + avibactam; ceftolozan + tazobactam; ceftarolină + avibactam; meropenem+vaborbactam); macrolide (macrocycle – fidaxomicină; ketolide – cetromicină; fluorketolide – solitromicina; biciclolide); aminoglicozide (isepamicină, arbecacina, plazomicină); tetraciline (fluorcicline – eravacilina; aminometilciline – omadacilina; pentaciline; azatetraciline); glicopeptide (lipoglicopeptide – dalbavancina, oritavancina, telavancina; tiopeptide – ticilina).

Cuvinte-cheie: antibiotice, pleuromutiline, glicilciline, cefalosporine, carbapeneme, macrolide, aminoglicozide, tetraciline, glicopeptide

Summary

Strategies for obtaining new antibiotics

The development of new antibiotics focused on the discovery of new groups: cyclic lipopeptides (daptomycin), glycylicline (tegicycline), pleuromutilins (lefamulin, retapamulin), streptogramins (quinopristin/dalfopristin) or new antibiotics from the already known groups: cephalosporine V generation (ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane, cefditorene), carbapenems (ertapenem, biapenem, razupenem, faropenem, doripenem, panipenem, tebipenem, tonopenem); beta-lactams and beta-lactamase inhibitors (cefoperazone + sulbactam; piperacilline + tazobactam; ceftazidime + avibactam; ceftolozan + tazobactam; ceftaroline + avibactam; meropenem + vaborbactam); macrolides (macrocycle – fidaxomicin, ketolide – cetromycin, fluorketolide – solithromycin, biciclolide) aminoglycosides (isepamicine, arbecacine, plazomicine) tetracyclins (fluorcycline – eravaciline; aminomethylciline – omadaciline; pentacycline; azatetracycline); glycopeptides (lipoglycopeptide – dalbavancin, oritavancin, telavancin, thiopeptide-thiocillin).

Keywords: antibiotics, glycylicline, cephalosporine, pleuromutilins, carbapenems, macrolides, aminoglycosids, tetracyclins, glycopeptides

Резюме

Стратегии получения новых антибиотиков

Разработка новых антибиотиков была сосредоточена на открытии новых групп – циклические липопептиды (даптомицин); глицилциклины (тигециклин), плевромутилины (лефамутилин, ретапамутилин), стрептограммины (квинопристин/далфопристин) или получение новых антибиотиков из уже известных групп: цефалоспорины V поколения (цефтобипрол, цефтаролин, цефтолозан, цефдиторен), карбапенемы (эртапенем, биапенем, разупенем, фаропенем, дорипенем, панипенем, тебипенем, тонопенем), монобактамы (тигемонам); сочетание бета-лактамов + ингибиторы бета-лактамаз (цефоперазон + сульбактам, пиперациллина + тазобактам; цефтазидим + авибактам; цефтолозан + тазобактам; цефтаролин + авибактам; меропенем + вабобактам), макролиды (макроциклические – фидаксомицин; кетолиды – цетромидин; фторкетолитиды – солитромидин; бициклолиды); аминогликозиды (изепамицин, арбекацин, плазомидин) тетрациклины (фторциклины – эравацилин; аминометилциклины – омадацилин; пентациклины, азатетрациклины); гликопептиды (липогликопептиды – далбаванцин, оритаванцин, тедаванцин; тиопептиды – тиоциклин).

Ключевые слова: антибиотик, глицилциклины, плевромутилины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, гликопептиды

Introducere. Tratamentul antimicrobian al madațiilor infectioase reprezintă o problemă stringentă de sănătate publică, din cauza creșterii periculoase a rezistenței microorganismelor la preparatele antibacteriene existente, iar introducerea în practica