

Производные сульфонилмочевины. Полвека в лечении СД 2 типа

А.В. Зилов

Кафедра эндокринологии
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Сахарный диабет (СД) – группа обменных заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающих в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов [ВОЗ, 1999]. На сегодняшний день заболеваемость СД катастрофически растёт во всех без исключения странах мира, приобрела масштабы всемирной эпидемии. В 2000 г. в мире насчитывалось более 160 млн больных, к 2010 г. их количество составит более 215 млн человек, и тенденция к увеличению числа больных будет продолжать сохраняться. В РФ на 2006 г. зарегистрировано более 3 млн больных СД, из них СД 2 типа болеют более 2,5 млн человек [1].

СД 2 типа (СД-2) представляет собой заболевание, в основе которого лежит как наличие резистентности к инсулину (ИР), так и нарушение его секреции. Дополняющие гипергликемию при СД-2 гипертриглицеридемия и повышение свободных жирных кислот являются прямым следствием недостаточного инсулинового ответа на приём пищи и, в свою очередь, оказывают угнетающее действие на секрецию инсулина. Особенностью течения СД-2 является прогрессирующее снижение функциональной активности β -клеток в виде десинхронизации инсулинового ответа с повышением глюкозы плазмы и уменьшении секреции инсулина в целом. Ставшее «классическим» исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показало, что уже к клиническому дебюту заболевания секреция инсулина у больных снижена в среднем на 50 %. Дальнейшее естественное течение СД-2 приводит к прогрессивному снижению секреторных запасов продуцирующих инсулин клеток (примерно 5–6 % в год) и усугублению количественного и качественного действия инсулина. Изменения метаболизма, связанные с постпрандиальной гликемией, являются самостоятельным фактором развития макроангиопатии и ИБС, а существенные перепады гликемии усугубляют развитие «классических» диабетических микрососудистых нарушений и нейропатии. Вот почему, помимо борьбы с факторами, predisposing к развитию заболевания (питание, ожирение и инсулинорезистентность), при манифестном или уже длящемся СД-2, препараты, усиливающие секрецию инсулина, приобретают одну из ведущих ролей в достижении компенсации углеводного обмена.

Хорошо известно, что снижение гликемии предупреждает или задерживает развитие всех осложнений СД-2. Так, уменьшение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) только на 1 % приводит к снижению общей смертности на 21 %, патологии сердечно-сосудистой системы – на 14–16 %, на 37 % – все нарушения микроциркуляции. Дополнительно-

ное снижение на 42 % и 63 % риска смерти наблюдается при снижении HbA_{1c} на 2 % и 3 % соответственно. Закончившееся к 2000 г. крупномасштабное исследование DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) показало, гликемия плазмы после еды 11 моль/л (10,0 ммоль/л в цельной венозной крови) увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в два и более раза вне зависимости от уровня гликемии натощак. Таким образом, на сегодняшний день нормализация гликемии как за счёт устранения ИР, так и за счёт восстановления адекватной секреции инсулина является ключом в решении проблемы профилактики развития осложнений СД. Не случайно, критерии компенсации СД включают в себя значения гликемии как натощак, так и на пике поступления глюкозы, полученной с пищей (через два часа после еды). Помимо этих значений, важную роль играет определение гликированных белков, в частности HbA_{1c} . В 1999 г. European Diabetes Policy Group предложила следующие критерии компенсации СД-2: гликемия натощак не более 5,5 ммоль/л, через два часа после еды – не более 7,5 ммоль/л, HbA_{1c} – не более 6,5 %. В настоящее время эти критерии приняты Международной федерацией диабета (IDF), определены и в Российской национальной программе «Сахарный диабет» (табл. 1).

Для достижения поставленных терапевтических задач, особенно с течением длительности СД-2, нормализующие секрецию инсулина препараты становятся ведущими в лечении СД-2. Вот почему среди множества классов лекарственных препаратов, используемых в лечении СД-2, производные сульфонилмочевины уже в более 50 лет являются одними из ведущих препаратов, широко используемых диабетологами, эндокринологами и терапевтами.

Аффинность к рецепторам и фармакокинетические свойства

Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами АТФ-зависимых K^+ -каналов на поверхности β -клеток. В результате связывания ПСМ с рецептором происходит закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов, прекращается трансмембранный ток ионов K^+ , деполяризует мембраны клеток. Последнее приводит к открытию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов β -клетки ПЖ, значительному увеличению поступления ионов Ca^{2+} в клетку. Быстрое увеличение концентрации Ca^{2+} приводит к транслокации секреторных гранул, дегрануляции инсулина и его экзоцитоз [2].

Вопрос о наличии у ПСМ экстрапанкреатических эффектов остаётся открытым для большинства препаратов. Попытки ранжировать представителей класса по степени селективности в отношении рецептора СМ и поиск связанных с этим клинических исходов в большинстве случаев выглядят неубедительно либо за счёт смещённых выборок, либо за счёт просчётов дизайна исследования. Вот почему до сих пор в крупнейших руководствах по эндокринологии в отношении данной группы разбиваются прежде всего дозировки, кратность приёма и пути выведения препаратов, уделяется внимание аффинности лекарственной формы к рецеп-

Таблица 1. Терапевтические цели по гликемии при СД-2 (ФЦП «Сахарный диабет»)

Показатели углеводного обмена	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Гликогемоглобин (HbA_{1c}), %	$\leq 6,5$	6,5–7,4	$> 7,5$
Гликемия (плазма), ммоль/л:			
• натощак	$< 6,0$	$> 6,0$	$> 7,0$
• через 2 часа	$< 7,7$	$> 7,5$	$> 9,0$

Таблица 2. Характеристика ПСМ				
Международное непатентованное название	Торговое название в РФ	Стартовая доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приёма, раз/сут
Гликлазид	Диабетон, Глиорал	40	80–320	1–2
	Диабетон МВ	30	30–120	1
Гликвидон	Глюренорм	15	30–120	1–3
Глипизид	Глибенез	2,5–5,0	5–40	1–2
	Глибенез-ретард	5,0–10,0	5–40	1
Глимепирид	Амарил, Глемаз	1,0	1–6 (8)	1
Глибенкламид	Манинил 5	5,0	5–15 (20)	1–2
	Манинил 1,75; 3,5	1,75–3,5	1,75–14	1–3

тору СМ [3]. Так, исходя из имеющихся данных наибольшей активностью к рецептору обладает глибенкламид, что позволяет добиваться клинического эффекта меньшей дозировкой и уменьшать соответственно побочные эффекты и нежелательные клинические взаимодействия. До середины 1990-х гг. у глибенкламида имелось одно нежелательное свойство – несколько нефизиологический профиль действия. В частности, время наступления эффекта ($C_{\text{тер}}$) от 40-й до 60-й минуты с момента приёма препарата, что требовало его введения за 30–40 минут до еды. Достижение максимальной концентрации (C_{max}) отмечалось на втором-третьем часу, что при периоде полувыведения в 10 часов увеличивало риск гипогликемических состояний между приёмами пищи. Однако имеющиеся недостатки в «классической» эталонной форме глибенкламида 5 мг удалось преодолеть с середины 1990-х гг. появлением так называемых микронизированных форм препарата.

Микронизация (сверхтонкое измельчение) – особая форма дробления на сверхмалые частицы для обеспечения наилучшей способности к проникновению. Размер частиц колеблется от 0,5 до 10 микрон. Более полному растворению микронизированного глибенкламида в составе Манинила способствует наличие особого носителя метил-гидроксиэтилцеллюлозы. Эта добавка индифферентна для организма, зато позволяет существенно ускорить всасывание глибенкламида. Концентрация препарата в плазме крови возрастает в 3–5 раз, а содержание глюкозы снижается более эффективно, что дает возможность уменьшить содержание лекарственного вещества в единице лекарственной формы по сравнению с немикронизированной формой.

Так, эквивалентная 5 мг новая микронизированная дозировка препарата в 3,5 мг, имея несколько меньший – 6–7 часов – период выведения, достигает терапевтической концентрации уже через 15–30 минут, уменьшая время приёма до 10–15 минут до еды. Другая дозировка препарата – 1,75 мг – позволяет варьировать приём препарата от двух до трёх раз в сутки в зависимости от интервалов и состава пищи, что делает режим приёма обоих форм более гибким и физиологичным при СД 2 типа.

Как уже отмечалось выше, прямая стимуляция препаратами данной группы эндогенной секреции инсулина является важнейшей в нормализации гликемии у большинства больных СД 2 типа. Значение препаратов данной группы велико, поскольку постпрандиальная гипергликемия – не только фактор атерогенеза или дислипидемии. За счёт феномена глюкозотоксичности, как уже отмечалось выше, постпрандиальная гипергликемия самостоятельно усугубляет нарушения секреции инсулина.

Производные сульфонилмочевины успешно применяются в лечении подавляющего большинства больных СД-2 уже более 50 лет. В настоящее время применяются препараты второй генерации. Существующие особенности химической структуры этих препаратов обуславливают их большее сродство к рецепторам на мембране β -клеток (в среднем в 2–5 раз). Это приводит к увеличению сахароснижающего эффекта при употреблении меньших доз препарата [4]. Важно отметить, что ПСМ практически не вызывают побочных эффектов, противопоказания к их назначению минимальны. Основные лекарственные формы современных ПСМ представлены в табл. 2. В лечении СД-2 по основным свойствам препараты ПСМ можно разделить:

- на обладающие длительным действием – глимепирид, гликлазид МВ и глибенкламид;
- возможностью применения при развернутых стадиях ХПН – гликвидон, глимепирид, гликлазид;
- максимальным гипогликемизирующим эффектом в максимальной суточной дозе – глибенкламид.

Показания к назначению ПСМ

Естественное течение СД-2 приводит к прогрессирующему нарушению секреции инсулина. У большинства больных уже год-два спустя с начала заболевания диетотерапия и физические нагрузки не в состоянии поддерживать нормогликемию. Это ведёт в свою очередь к появлению и прогрессированию неврологических, микро- и макрососудистых нарушений. Для профилактики и приостановления развития осложнений СД-2 в настоящее время используется комплексная интенсивная стратегия лечения. Наряду с диетой и расширением

Информация о препарате

ХАРАКТЕРИСТИКА
Производное сульфонилмочевины II поколения.
Микронизированный Манинил® – высокотехнологичная, измельчённая особым образом форма глибенкламида, обеспечивающая оптимальный фармакокинетический и фармакодинамический профиль.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Гипогликемическое. Обладает панкреатическим и экстрапанкреатическим эффектами. Панкреатическая активность проявляется в стимуляции выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, экстрапанкреатическая – в увеличении чувствительности инсулиновых

МАНИНИЛ® 1,75, МАНИНИЛ® 3,5 (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия)
Глибенкламид
Таблетки 1,75 мг; 3,5 мг

рецепторов тканей-мишеней (за счет стимуляции тирозинкиназы) к инсулину, подавлению глюконеогенеза и гликогенолиза в печени.

ПОКАЗАНИЯ
Сахарный диабет типа 2 при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

физических нагрузок к терапии СД 2 типа активно добавляются фармакологические методы.

ПСМ являются препаратами выбора при СД-2 с нормальным или избыточным весом при HbA_{1c} выше 6,5 % или гликемией натощак от 6–7 ммоль/л вне зависимости от предшествующих видов лечения [1, 5].

Современные ПСМ обладают различной особенностью стимулировать секрецию инсулина, что следует учитывать при назначении препаратов у конкретных больных. Так, при длительно текущем СД-2 с выраженными нарушениями секреторного ответа предпочтения следует отдавать тем препаратам, которые стимулируют β -клетки в большей степени (глибенкламид, глипизид, средние и большие дозы глимепирида). Наоборот, в дебюте заболевания начинать лечение следует с препаратов, в меньшей степени стимулирующих секрецию инсулина и обладающих меньшим риском гипогликемий, – гликлазида, глимепирида или малых микронизированных доз глибенкламида.

Прогрессивное течение СД-2, усугубление имеющихся нарушений функции β -клеток ПЖ приводит к усилению фармакологического воздействия при диабете. При невозможности достижения нормальных показателей гликемии на фоне монотерапии, в частности глибенкламидом (Манинилом), данную терапию уместно сочетать с метформином (у больных с избыточным весом) или с инсулинами пролонгированного действия: НПХ-инсулином, базальными аналогами (гларгин, детемир). Такая терапия будет являться достаточно физиологичной и эффективной в поддержании нормальных параметров углеводного обмена [7, 8].

Противопоказания к применению ПСМ

ПСМ противопоказаны при СД 1 типа, СД после панкреатэктомии, при острой декомпенсации углеводного обмена (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярность, лактатацидоз), при тяжёлой почечной или печёночной недостаточности, заболеваниях крови, беременности и лактации, индивидуальной непереносимости [1]. Глибенкламид (Манинил), как и другие ПСМ, не следует комбинировать с другими секретогенами – гликлазидом, гликвидоном, глипизидом, глимепиридом, репаглинидом, натеглитинидом, так как у этих препаратов одинаковый механизм действия, и в их комбинации просто нет смысла.

Заключение

СД 2 типа – комплексное заболевание, сопровождающееся как нарушением секреции, так и действием инсулина. Прогрессивное поражение островкового аппарата β -клеток приводит к усилению роли фармакотерапии в компенсации углеводного обмена при длительно текущем СД-2. Увеличение длительности течения диабета снижает эффективность монотерапии заболевания, требует оптимальных комбинаций, воздействующих на все звенья патогенеза гипергликемии. Длительность течения СД-2 однозначно коррелирует с прогрессирующим снижением инсулинового ответа на приём пищи, усугубляя другие проявления МС. Перспективы использования глибенкламида по-прежнему определяются совокупностью его положительных свойств, среди которых стоит выделить следующие:

- широкий терапевтический эффект на нормализацию гликемии после еды в течение суток;
- высокую безопасность в виде низкой частоты гипогликемий при пропусках приёма пищи у микронизированной формы, особенно 1,75 мг;
- дополнительным удобством приёма глибенкламида при СД-2 является вариабельность до-

Манинил®

ГЛИБЕНКЛАМИД

**Золотой стандарт в лечении
сахарного диабета 2 типа**

Манинил® 1.75

Манинил® 3.5

Манинил® 5



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

зирования его форм, позволяющая использовать препарат применительно к образу жизни и питания пациента;

• доказанный длительный и стабильный сахароснижающий эффект как в виде монотерапии, так и в комбинациях с метформином, глитазонами и инсулином.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
2. Drager E. Clinical profile of glimepiride (Review) // Diabetes Research &

Clinical Practice, 1995; Suppl.:S139–146.

3. Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. Williams textbook of Endocrinology. 10-th edition. Saunders press, 2003.

4. Raptis S. et al. Comparative effects of glimepiride and glibenclamide on blood glucose, C-peptide and insulin concentration in the fasting and postprandial state in normal men // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes., 1999, Vol. 107. № 6. P. 350–355.

5. International Diabetes Federation "Global guideline for type 2 diabetes". www.idf.org

6. Nathan D., Buse J., Davidson M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for initiation and adjustment of therapy // Diabetologia, 2006; № 49. P. 1711–21.

**Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Ассоциация кардиологов стран СНГ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава**

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ
И КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
9–11 октября 2007 г., Москва**

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в объединённом Российском национальном конгрессе кардиологов и Конгрессе кардиологов стран СНГ, который состоится 9–11 октября 2007 г. в Москве, в новом здании Президиума Российской академии наук (Ленинский проспект, 32А, проезд: ст. метро «Ленинский проспект»).

Тематика Конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа Конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. **Организационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) до 1 сентября 2007 г. – **1200 руб.**, с 1 сентября 2007 г. – **1400 руб.** **Опубликование тезисов** (одна работа) – **300 руб.** (Сумма не включает стоимость сборника тезисов.)

Адрес Оргкомитета

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»

Оргкомитет Конгресса кардиологов

Ответственный секретарь Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 624 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

etanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)