

Препараты сульфонилмочевины: эффективность vs безопасность?

В медицине, даже современной, существует множество мифов, и эндокринология не является исключением. Например, что препараты сульфонилмочевины (СМ) опасны развитием гипогликемии. Миф довольно популярен среди эндокринологов, при этом весьма редко делается скидка на то, что не все препараты СМ имеют идентичный профиль безопасности. Какой же препарат СМ имеет оптимальный баланс «эффективность – безопасность» и может назначаться широкому кругу пациентов с сахарным диабетом (СД)? Сегодня в фокусе внимания – гликлазид.

Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке большого количества сахароснижающих препаратов, адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30-40% пациентов с СД 2 типа. С 1950-х гг. производные СМ широко используются во всем мире для лечения больных СД 2 типа. Многие годы препараты СМ рекомендуются в международных руководствах в качестве препаратов первой или второй линии терапии СД благодаря своей доказанной эффективности, хорошей переносимости и относительной доступности.

Сахароснижающий эффект препаратов СМ обусловлен стимуляцией секреции инсулина, реализуемой только при наличии достаточного количества функционально активных бета-клеток поджелудочной железы. Препараты СМ связываются с АТФ-чувствительными калиевыми каналами (K_{ATP} -каналы) на поверхности бета-клеток с помощью рецептора СМ (SUR) и закрывают K_{ATP} -каналы. Посредством механизма изменения мембранного потенциала K_{ATP} -каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных клетках и тканях, в т. ч. в бета-клетках поджелудочной железы.

Препараты СМ также оказывают непосредственное влияние на секрецию инсулина, однако в большей степени оно носит глюкозозависимый характер (Yabe D., Seino Y., 2014). При этом существует два механизма повышения секреции инсулина: зависящий от протеинкиназы А (PKA) и не зависящий от PKA, который включает механизм, ассоциированный с цАМФ-связывающим белком Ерас2А, который напрямую активируется цАМФ. Ерас2А участвует в обмене гуаниновых нуклеотидов и необходим цАМФ для усиления стимуляции первой фазы секреции инсулина.

Установлено, что Ерас2А является одной из мишеней препаратов СМ и для индуцированной ими секреции инсулина необходима активация сигнального пути Ерас2А/Rap1. Таким образом, Ерас2А является мишенью как для сигнального пути инкретинов/цАМФ, так и для препаратов СМ (Кононенко И.В., Смирнова О.М., 2018). Гликлазид, в отличие от глибенкламида и глимепирида, не взаимодействует с Ерас2А. Как следствие, риск гипогликемических состояний при комбинации гликлазида с сахароснижающими препаратами инкретиновой группы, непосредственно стимулирующими секрецию инсулина, снижается.

Гипогликемия, несомненно, представляет реальную опасность для пациентов, особенно пожилого возраста. Для оценки

распространенности гипогликемических состояний при лечении препаратами СМ был проведен метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований продолжительностью ≥ 12 недель (Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J. et al., 2014). У большинства из 6 тыс участников не было зафиксировано гипогликемии. Легкие гипогликемии отмечены лишь у 10% больных, значимые – у 0,8%. Реже всего эпизоды гипогликемии фиксировались при приеме гликлазида. Результаты исследований, проведенных в период Рамадана (повышенный риск гипогликемии из-за особенностей диеты), свидетельствуют, что применение гликлазида связано с очень низким риском эпизодов гипогликемии по сравнению с использованием глибенкламида и глимепирида.

Низкий риск гипогликемией на фоне терапии гликлазидом по сравнению с приемом других препаратов СМ может быть обусловлен высокой обратимостью его связывания с рецепторами SUR1 на бета-клетках, что сопровождается уменьшением избыточной стимуляции поджелудочной железы. В исследованиях с использованием клэмп-метода установлено, что гликлазид повышает чувствительность бета-клеток к стимуляции глюкозой и восстанавливает физиологически важный ранний пик секреции инсулина (Hosker J.P., Rudenski A.S., Burnett M.A. et al., 1989). Для гликлазида характерна высокая селективность к K_{ATP} -каналам поджелудочной железы. При этом препарат интактен по отношению к кардиомиоцитам и гладкомышечным клеткам сосудов. Во многих научных работах продемонстрировано, что другие препараты СМ – глибенкламид, толбутамид, глимепирид – обладают значительно меньшей селективностью и способны оказывать влияние на кардиомиоциты, нарушая процессы ишемического preconditionирования (Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A., 1986).

Важность этого заключения состоит в том, что в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии, включаются механизмы защиты от инфаркта. Важную роль при этом играют именно K_{ATP} -каналы. Блокада их препаратами может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии вследствие подавления ишемической предподготовки. Глибенкламид и толбутамид упраздняют кардиопротективный эффект ишемической предподготовки, поскольку способствуют закрытию калиевых каналов (McAlister F.A., Eurich D.T., Majumdar S.R., Johnson J.A., 2008). Таким образом, гликлазид является одним

из немногих сахароснижающих препаратов, оказывающих кардиопротективный эффект.

Еще одна особенность молекулы гликлазида – наличие азотсодержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Именно оно нейтрализует свободные радикалы (Кононенко И.В., Смирнова О.М., 2018). Этим объясняется способность гликлазида уменьшать окислительный стресс.

Таким образом, гликлазид существенно отличается от других представителей производных СМ. Он обладает высокой селективностью к бета-клеткам, обратимостью взаимодействия с рецептором СМ. Кроме того, препарат оказывает антиоксидантное действие. Как следствие – наименьший риск гипогликемических состояний, сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты. Доказательная база, полученная в многочисленных и многолетних исследованиях, позволила экспертам Всемирной организации здравоохранения в 2013 г. рекомендовать гликлазид для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств для использования у пожилых пациентов с СД 2 типа.

Следовательно, сегодня мы можем опровергнуть миф о том, что все препараты СМ одинаково опасны в отношении развития гипогликемии. Гликлазид не только является наиболее безопасным в этом отношении представителем группы, но и обладает рядом уникальных дополнительных эффектов, что делает его препаратом выбора в ряде клинических ситуаций, в т. ч. в ситуациях с пожилыми пациентами, имеющими коморбидность, сложность с контролем гликемии и высокие сердечно-сосудистые риски.

Подготовила Елена Рыженко

Справка 3У

Гликлада – первый европейский генерический гликлазид на рынке Украины от компании КРКА. Модифицированное высвобождение гликлазида из Гликлады обеспечивает 24-часовой контроль гликемии. Эффективность и безопасность контроля гликемии гликлазидом от компании КРКА доказаны в клинических исследованиях, которые были проведены в Польше и Словакии с участием более чем 2000 пациентов. Гликлада входит в программу реимбурсации и имеет самую доступную цену среди гликлазидов в дозе 60 мг. Это дает возможность пациентам получать одновременно высококачественное и доступное лечение. Однократный прием, доказанная эффективность и доступность лечения способствуют увеличению приверженности к сахароснижающей терапии, что способствует также уменьшению расходов на госпитализацию и неотложную помощь по поводу самого СД, его осложнений и ассоциированных с этим заболеванием состояний.

Гликлада – доступное качество европейского гликлазида!

Приверженность к терапии как ключевой фактор эффективности менеджмента сахарного диабета 2 типа

Современный менеджмент сахарного диабета (СД) 2 типа для пациента предполагает пожизненный и осознанный прием лекарственных препаратов, модификацию образа жизни, проведение самоконтроля гликемии, а также прохождение регулярного медицинского обследования с целью своевременного выявления и лечения осложнений. При этом одной из актуальных в диабетологии остается проблема приверженности пациента к терапии, которая значительно влияет на эффективность лечения и исходы СД 2 типа.

По данным ВОЗ (2003), плохая приверженность к терапии хронических заболеваний является глобальной проблемой и доказанным фактором риска, снижающим эффективность лечения, увеличивающим вероятность развития осложнений основного заболевания, ведущим к повышению социально-экономических издержек и снижению качества жизни пациента (Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization, 2003).

В клинической практике чаще всего под приверженностью подразумевается выполнение пациентом режима лекарственной терапии. Приверженность к терапии оценивается как неудовлетворительная, когда пациент принимает менее 80% или более 120% доз медикаментов, назначенных на продолжительное время (Osterberg L., Blaschke T., 2005). Для СД 2 типа (как и для любого хронического заболевания) идеальной считается 100%-ная приверженность, которая, однако, на практике является труднодостижимой. Более того, можно с высокой вероятностью утверждать, что каждый пациент адаптирует врачебные рекомендации к своей конкретной ситуации. При СД 2 типа проблема низкой приверженности значима не только для больного: несоблюдение режима сахароснижающей терапии сопровождается увеличением расходов на госпитализацию и неотложную помощь по поводу самого СД, его осложнений и ассоциированных с этим заболеванием состояний.

В практической диабетологии приверженность к лечению эмпирически оценивается как «правило 1/3». Считается, что в целом врачебных рекомендаций относительно медикаментозной терапии придерживаются около трети пациентов с СД; еще треть выполняют эти рекомендации частично и легче отказываются от лечения; треть не следуют рекомендациям врача и не принимают лекарства по разным причинам.

На эффективность сахароснижающей терапии влияет множество факторов. Факторами, связанными с врачами, являются наличие профессиональной компетенции, коммуникативные навыки и стиль поведения, финансовые и организационные возможности клиники, в которой наблюдается пациент.

В целом можно условно выделить 5 этапов успешной консультации, которые могут влиять на повышение приверженности

пациента к лечению. Первый этап (начало консультации) предполагает создание доверительных отношений между врачом и пациентом. В ходе первичной консультации врач выслушивает причины обращения пациента, определяет его психотип и социальный контекст. На втором этапе создается общая клиническая картина ситуации (сбор анамнеза, выявление симптоматики, постановка предварительного диагноза). На третьем этапе проводится непосредственная работа с проблемой пациента (оценка тяжести заболевания, риск развития осложнений, составление плана терапии). Данный этап предполагает максимальное вовлечение пациента (с учетом его психотипа). На четвертом этапе консультации происходит совместное принятие решений (поделиться выводами с пациентом, адаптировав информацию к его психотипу, убедиться в понимании и принятии пациентом плана действий). Пятый этап предполагает оценку эффективности терапии, учет ресурсов (время, лабораторные и инструментальные методы обследования, консультации специалистов), закрепление сотрудничества с пациентом, вовлечение его в менеджмент заболевания. По итогам успешного консультирования пациент должен понять свою часть задач и быть готовым осознанно выполнять разработанные для него рекомендации. Активное участие пациента в принятии решений значительно повышает его приверженность к терапии.

Существует ряд практических рекомендаций, которые могут помочь специалисту установить партнерские отношения с пациентом:

- быть проактивным, а не реактивным, понимать и управлять событиями в процессе взаимодействия с пациентом, а не реагировать на них;
- ставить конкретные и измеримые (с клинической точки зрения) цели терапии для конкретного пациента и определять сроки достижения этих целей, начиная с момента принятия решения;
- выстраивать эффективное взаимодействие с пациентом, обеспечивая обратную связь при прогрессе в достижении целей терапии;
- фокусировать пациента на уже имеющихся позитивных моментах и достижениях в его состоянии при необходимости

озвучить негативную информацию касательно полученных результатов обследования;

- ставить пациенту конкретные задачи для достижения целей терапии, которые ему по силам выполнить;
- повышать свою квалификацию, заботиться о себе, профилактируя синдром эмоционального выгорания.

Проблему приверженности, обусловленную факторами, связанными с пациентом, можно охарактеризовать известным афоризмом: «Лекарства не будут работать, если их не принимать». В перечень этих факторов входят психологические и типологические свойства личности пациента, восприятие заболевания (понимание тяжести состояния), финансовые возможности и уровень доверия к специалисту.

Улучшение приверженности повышает и безопасность пациентов, так как значительная часть менеджмента СД 2 типа основана на самообслуживании с использованием медицинских технологий (контроль гликемии в домашних условиях), соблюдении режима сахароснижающей терапии, коррекция питания (особенно углеводов), регулярные посещения врача и другие виды адаптивного поведения в соответствии с конкретной клинической ситуацией пациента. Такое поведение ВОЗ определяет как «самопомощь» (selfcare behaviours), способствующую поддержанию адекватного метаболического контроля и снижению риска развития осложнений (Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization, 2003).

Необходимо также отметить, что союзником как врача, так и пациента в управлении СД 2 типа являются фармацевтические компании. Как известно, чем сложнее режим приема сахароснижающего препарата (ССП), тем ниже приверженность пациента к терапии. Лекарственная форма (таблетки, инъекции), в которой выпускается тот или иной препарат, также имеет большое значение прежде всего для пациента. Поэтому современные ССП в качестве линейки фармацевтических продуктов производятся с учетом не только доказанной клинической эффективности и безопасности основного действующего вещества в его оптимальной лекарственной форме, но и культурно-этнических особенностей и предпочтений пациентов в разных странах мира.

Таким образом, понимание проблемы пациента и вовлечение его в процесс принятия решений, оптимальный выбор ССП и помощь в организации их приема способствуют повышению приверженности и достижению целей терапии при СД 2 типа.

Подготовила Наталья Позднякова

Життя знову може стати
СОЛОДКИМ

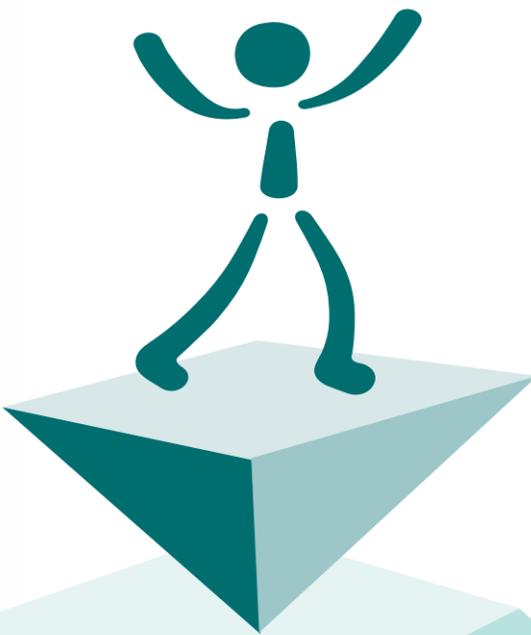
24_г

Гліклада[®]

Таблетки з модифікованим
вивільненням, 60 мг

Гліклазид

ВХОДИТЬ У ПРОГРАМУ
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



Доступна якість європейського гліклазиду!

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату Гліклада (Gliclada[®])

Склад: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 60 мг гліклазиду; **допоміжні речовини:** гіпромелоза, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, двоопуклі. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, яке відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендациклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β клітинами островків Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Гліклазид має також гемоваскулярні властивості. Метаболізм Гліклазид метаболізується переважно в печінці та виводиться із сечею, менше 1% діючої речовини виводиться із сечею у незміненому вигляді. Активні метаболіти в плазмі крові відсутні. **Виведення.** Період напіввиведення гліклазиду становить 12–20 годин. У пацієнтів літнього віку не відзначається клінічно значущих змін фармакокінетики препарату. Разовий прийом препарату Гліклада, таблеток з модифікованим вивільненням, підтримує ефективну концентрацію гліклазиду в плазмі протягом 24 годин. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Цукровий діабет II типу: зниження та контроль глюкози в крові у разі неможливості нормалізувати рівень глюкози лише дією, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату; інсулінозалежний цукровий діабет (I тип); діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність (у такому разі рекомендується застосування інсуліну); лікування мікозозом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Спосіб застосування та дози.** Перо-

ральне застосування призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися з 30 до 120 мг раз на добу під час сніданку. Рекомендується приймати таблетку цілою, не розжовуючи. У разі пропущення прийому таблетки наступного дня не слід збільшувати дозу. Як і при застосуванні будь-яких цукрознижувальних засобів, дозування потребує підбору залежно від індивідуальної відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, гліколізований гемоглобін HbA_{1c}). **Побічні реакції.** На основі досвіду застосування гліклазиду та похідних сульфонілсечовини повідомлялося про нижчезазначені побічні ефекти. **Гіпоглікемія.** Нерегулярне харчування і особливо перекушування під час терапії препаратами сульфонілсечовини, в тому числі й препаратом Гліклада, можуть призвести до розвитку гіпоглікемії. Ймовірні симптоми гіпоглікемії: головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, стомленість, порушення сну, відчуття тривоги, дратівливість, порушення концентрації уваги, порушення свідомості та уповільнення реакцій, депресія, порушення зору і мови, афазія, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, втрата самоконтролю, марення, судоми, поверхневе дихання, брадикардія, сонливість, втрата свідомості і навіть розвиток коми з летальним наслідком. Крім того, можуть спостерігатися прояви розладу адренергічної системи: підвищена пітливість, липкість шкіри, відчуття тривоги, тахікардія, артеріальна гіпертензія, прискорене серцебиття, стенокардія та серцева аритмія. Зазвичай симптоми зникають після прийому вуглеводів (цукру). Проте штучні підсолоджувачі ефекту не дають. Досвід застосування інших препаратів сульфонілсечовини демонструє, що гіпоглікемія може виникати повторно, навіть якщо ефективних заходів було вжито одразу. Якщо епізоди гіпоглікемії мають тяжкий і тривалий характер, навіть якщо вона тимчасово контролюється прийомом цукру, необхідна негайна госпіталізація та проведення заходів невідкладної медичної допомоги. Більшість випадків гіпоглікемії спостерігається у пацієнтів із супутньою інсулінотерапією. **Інші побічні ефекти.** **З боку шлунково-кишкового тракту:** абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запори. Ці симптоми можна усунути або звести до мінімуму, якщо приймати гліклазид під час сніданку. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки з модифікованим вивільненням, по 15 таблеток у блистері, по 2, 4 або 6.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників. Повна інформація про лікарський препарат знаходиться в інструкції по використанню препарату.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua.

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.