

В.В. Корпачев, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Глибенкламид — вопросы безопасности терапии

В настоящее время доказано, что сахарный диабет (СД) – один из ведущих факторов развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, что позволяет отнести больных СД к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому особое значение приобретает информация о применении противодиабетических лекарственных средств, не оказывающих побочных действий на сердечно-сосудистую систему. Врач должен определить соотношение пользы и риска развития нежелательных эффектов при проведении фармакотерапии СД. Современные пероральные сахароснижающие препараты (ПСП), обладая общей способностью снижать содержание глюкозы в крови, существенно отличаются по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, а также наличием дополнительных положительных и отрицательных воздействий.

Эффект класса сахароснижающих сульфаниламидных препаратов и отдельных представителей класса

История производных сульфонилмочевины (ПСМ), применяющихся для перорального лечения СД, – поучительный пример того, как развитие фармацевтики, фармакологии и клиники влияет на открытие новых желательных и нежелательных эффектов. Все ПСМ имеют свои преимущества и недостатки. К преимуществам относятся: выраженное гипогликемизирующее действие, снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 2–2,5%, которого удается добиться у 70% больных с впервые выявленным СД 2 типа. К недостаткам следует отнести развитие вторичной сульфаниламидрезистентности у 3,5% больных ежегодно, высокий риск развития гипогликемии по сравнению с другими ПСП и увеличение массы тела.

Очень часто при назначении сахароснижающей терапии во внимание принимается быстрота наступления эффекта, кратковременная эффективность и дешевизна препарата. Это объясняет широкое назначение глибенкламида, однако при этом не учитываются

отсроченные эффекты. Если просчитать стоимость лечения на долгосрочную перспективу (месяцы, годы), вопрос безопасности становится очень важным наряду с сохранением эффективности в отношении контроля гликемии. Нужно учитывать, что затраты на лечение включают не только стоимость препарата и нахождения в стационаре, но и затраты на лечение осложнений. С нерациональным использованием связаны огромные финансовые издержки. В отчете Института медицины США отмечается, что медицинские ошибки обходятся стране примерно в 37,7 млрд долларов в год, причем из них около 17 млрд долларов связаны с расходами, которые можно было предотвратить. Приблизительно половина этих средств расходуется на лечение последствий медицинских ошибок. В США ежегодно госпитализируют от 3,5 до 8,8 млн больных, из которых 100–200 тыс. погибают вследствие развития неблагоприятных побочных реакций, связанных с применением лекарств. Из 1000 местных госпиталей за месяц поступает около 100 сообщений о нежелательных эффектах лекарственной терапии.

Проблема побочного действия лекарств в настоящее время очень актуальна. Согласно определению ВОЗ побочное действие – это любая реакция на лекарственное вещество, вредная и нежелательная для организма, возникающая в случае применения доз, которые используются при лечении, диагностике и профилактике заболеваний у людей. Исследователи Центральной Массачусетской клиники в Бостоне доказали, что в течение 25 лет применения фармацевтического средства вероятность его изъятия из употребления в результате выявления токсичности составляет 20%. Каждое пятое лекарство, применяемое меньше 25 лет, может в определенных условиях оказаться вредным для здоровья.

Известно, что в настоящее время в больницах от побочных реакций на лекарственные средства страдают 10–20% больных. Смертность пациентов в госпиталях в 0,24–2,9% случаев является следствием побочных реакций на лекарственные средства, причиной госпитализации в 0,3–5% случаев являются побочные реакции на лекарственные препараты, что представляет серьезную проблему (Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Д.К., 2000).

В последние годы в связи с появлением большого количества новых фармакологических препаратов и накоплением знаний об особенностях механизма их действия возникли такие понятия, как «фармакологический эффект класса определенных соединений» и «эффект отдельных представителей класса». Это в полной мере относится и к ПСМ, которые применяются для лечения СД. Если говорить об эффектах отдельных представителей класса, следует отметить, что сегодня накопилось достаточно данных об их особенностях, а также о положительных и отрицательных побочных эффектах. Указанные препараты отличаются по химической структуре и фармакокинетическим свойствам.

Механизм действия производных сульфонилмочевины

Сахароснижающие ПСМ относятся к секретатагам инсулина. Основное их действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина из островков поджелудочной железы. ПСМ второй генерации, обладая повышенной растворимостью в липидах, более свободно проходят клеточную мембрану по сравнению с ПСМ первой генерации (Campbell R.K., 1998).

Несмотря на то что ПСМ используются для лечения больных СД 2 типа уже более 50 лет, только в 1985 году исследователям удалось выявить клеточные структуры, с которыми взаимодействуют эти соединения, и описать молекулярные механизмы их действия. Было установлено, что проявление сахароснижающих свойств ПСМ связано с особенностями их взаимодействия со специфическими рецепторами, которые находятся на АТФ-зависимых калиевых каналах, расположенных в плазматической мембране β -клеток. Они представляют собой открывающиеся поры, которые регулируют поток калия внутрь и из клетки.



В.В. Корпачев

В нестимулированной β -клетке К-АТФ-каналы открыты, и движение калия из клетки через каналы поддерживает мембранный потенциал на отрицательном уровне (-70 мВ). Когда концентрация глюкозы в плазме крови повышается, захват и метаболизм глюкозы в β -клетках возрастает. Это приводит к закрытию К-АТФ-каналов и деполяризации клеточной мембраны (Ashcroft F.M. et al., 1984), что, в свою очередь, вызывает открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и вход кальция внутрь клетки. Повышение уровня внутриклеточного кальция стимулирует экзоцитоз инсулинсодержащих секреторных гранул. ПСМ, непосредственно закрывая калиевые каналы, как бы имитируют эффекты глюкозы, которые нарушаются при СД 2 типа (Engler R.L. et al., 1996; Muhlhauser I. et al., 1997; Matz R., 1998; Leibowitz G., 1996).

Если данные о том, что АТФ-зависимые калиевые каналы имеют специфические участки связывания ПСМ, были опубликованы еще в 1985 году (Sturgess N.C. et al., 1985), то истинный прорыв в этой области стал возможен после клонирования рецепторов сульфонилмочевины (Aguilar B.L. et al., 1995). При этом были выявлены определенные различия в строении регуляторной субъединицы калиевых каналов β -клеток, миоцитов и гладкомышечных клеток. Эти данные позволили классифицировать ПСМ в соответствии с избирательностью, аффинностью и обратимостью их связывания разными типами клеток. Было обнаружено, что К-АТФ-каналы β -клеток представляют собой октамерный 4:4 комплекс, состоящий из двух видов субъединиц (Clement I.V. et al., 1997). Одна из них, внутренняя частица Kir 6.2, действует как АТФ-чувствительная пора калиевого канала (Inagaki N. et al., 1995; Sakura H. et al., 1995; Tucker S. et al., 1997). Другая часть является регуляторной субъединицей и названа рецептором сульфонилмочевины (SUR) благодаря способности связываться с ПСМ. Эта субъединица не только определяет чувствительность Kir 6.2 к ПСМ, но также ответственна за чувствительность к действию препаратов, которые стимулируют открытие калиевых АТФ-каналов (Aguilar-Bryan L. et al., 1995; Nichols C.G. et al., 1996; Gribble F.M. et al., 1997; Tucker S. et al., 1997). С этой субъединицей связывается АТФ при закрытии калиевого канала. Неизменная субъединица Kir 6.2 встраивается в плазматическую мембрану β -клетки и образует канал для ионов калия только в присутствии регуляторной субъединицы SUR1. Таким образом, субъединица SUR1 регулирует активность Kir 6.2, приводя к закрытию или открытию АТФ-чувствительных каналов.

Діаглізид® MR Діаглізид® 80 мг

Gliclazide



Індивідуальний
підхід до кожного
хворого з діабетом 2 типу



Были идентифицированы два SUR-гена, один из которых кодирует β -клеточную изоформу рецептора (SUR1), а другой — изоформу рецептора сердечной мышцы (SUR2A) и гладкомышечных волокон (SUR2B) (Inagaki N. et al., 1996; Isomoto S. et al., 1996).

Существование разных изоформ рецепторов к ПСМ в поджелудочной железе (SUR1), миокарде (SUR2A) и сосудах (SUR2B) позволяет дифференцировать их по селективности, аффинности и обратимости связывания на уровне различных тканей (Ashcroft F.M., Ashcroft S.J.H., 1992). Например, гликлазид обладает высоким сродством и блокирует К-АТФ-каналы в β -клетках, но оказывает относительно меньший эффект на сердечные каналы (Gribble F.M., Ashcroft F.M., 1999). В то же время глибенкламид обладает меньшей тканевой специфичностью, блокируя как β -клеточные, так и сердечные К-АТФ-каналы (Venkatesh N. et al., 1991; Gribble F. et al., 1998). Эти данные объяснили обнаруженное ранее влияние глибенкламида на сердечно-сосудистую систему.

Удалось установить, что у больных СД выявляются мутации гена SUR1 (Hani E.H. et al., 1997) и мутации гена Kir 6.2 (Hani E.H. et al., 1998). Наличие полиморфизма двух указанных генов, регулирующих синтез белков и являющихся субъединицами АТФ-зависимых калиевых каналов, может в некоторых случаях объяснить гетерогенность СД 2 типа, а также позволяет высказать предположение о причинах различного ответа больных СД на лечение ПСП.

Ключом к пониманию различий в механизме действия ПСМ стали исследования, в которых было показано, что последние сочетаются с определенными участками рецептора. Так, глибенкламид комплексируется с полипептидом рецептора, имеющим молекулярную массу 140 кДа, тогда как глимепирид — с полипептидом того же рецептора, но имеющим молекулярную массу 65 кДа, который обозначен как SUR X. Проведенные дополнительные исследования показали, что глибенкламид, помимо основного комплексования с полипептидом 140 кДа, также специфически комплексируется с белками с молекулярной массой 40 и 65 кДа (Ashcroft F.M., Gribble F.M., 1999).

Было установлено, что рецепторы ПСМ находятся не только в поджелудочной железе, но и в сердце, сосудах и некоторых нейронах головного мозга (Ashcroft F.M., Gribble F.M., 1999). Несмотря на то что роль калиевых каналов в экстрапанкреатических тканях охарактеризована несколько хуже, предполагается, что они обеспечивают взаимосвязь клеточного метаболизма и возбудимости мембраны, а в некоторых тканях опосредуют действие гормонов и трансмисмиттеров. В сердце калиевые АТФ-каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии и открываются только в ответ на метаболический стресс, который возникает, например, при ишемии (Nichols C., Lederer W., 1991). Это приводит к укорочению потенциала действия миокарда. В скелетной мускулатуре они способствуют выходу калия из клетки и развитию утомляемости при больших физических нагрузках (Davis N.W. et al., 1991). Калиевые АТФ-каналы также играют важную роль, контролируя тонус гладкой мускулатуры сосудов и оказывая влияние на артериальное давление (Quayle J. et al., 1997). Их физиологическая роль в нейронах мозга установлена недостаточно, однако существует предположение, что они регулируют высвобождение симпатического

трансмисмиттера и могут быть вовлечены в ответную реакцию на ишемию мозга и недостаток глюкозы (Schmid-Antomarchi H. et al., 1990; Heurteaux C. et al., 1993).

Показано, что особенности связывания со специфическими рецепторами определяются химическим строением ПСМ. Еще в первых исследованиях было установлено, что для проявления гипогликемических свойств важное значение имеет как сульфамидная группа, так и природа боковой цепи (Bovet D. et al., 1944; Loubatieres A. et al., 1944). Доказано, что существуют рецепторы для сульфамидной (расположены в β -клетках поджелудочной железы) и бензамидной части молекулы (находятся в β -клетках поджелудочной железы, сердце и сосудах). Продемонстрировано, что меглитинид, являясь производным бензамида, опосредует обратимое высокоаффинное ингибирование обоих типов калиевых АТФ-каналов β -клеток и кардиомиоцитов (Gribble F. et al., 1997), что позволило предположить, что SUR1 и SUR2A являются высокочувствительными участками для бензамидной группы.

Глибенкламид имеет сульфамидную и бензамидную группы, поэтому в одинаковой степени ингибирует калиевые каналы β -клеток и кардиоваскулярной системы (Hu F. et al., 1999). Установлено, что наиболее селективным действием по отношению к рецепторам калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы обладает гликлазид, молекула которого не содержит бензамидной группы, имеющей сродство к сердечной мышце и сосудам (Gribble T.M., Ashcroft F.M., 1999). Он содержит только сульфамидную группу и обладает уникальным свойством селективно связываться только с одним рецептором β -клеток, обеспечивая непрочность связи и отсутствие влияния на сердечно-сосудистую систему. Это и определяет его эффективность и безопасность применения, особенно в случае уже имеющихся сердечно-сосудистых осложнений, которые являются основной причиной смерти больных СД. Показано, что гликлазид обладает в 16 тыс. раз большей селективностью к панкреатическим рецепторам по сравнению с кардиальными, в то время как для глибенкламида этот показатель равен 6.

Установлено, что ПСМ также обладают различной способностью связываться со специфическими рецепторами. Так, видно, что гликлазид имеет значительно более низкую константу связывания по сравнению с глибенкламидом. Константы скорости ассоциации у глимепирида в 2,23 раза, а скорости диссоциации — в 810 раз выше, чем у глибенкламида (Muller G. et al., 1994).

Глибенкламид и сердечно-сосудистая система

Установлено, что калиевые АТФ-каналы сердца играют важную роль в развитии миокардиального потенциала действия и модуляции сердечного артериального тонуса, а также в регуляции коронарного тока крови, особенно при гипоксии и ишемии. В нормальных физиологических условиях каналы закрыты. Гипоксия и ишемия миокарда ведет к снижению внутриклеточной концентрации АТФ с последующим открытием калиевых АТФ-каналов и выбросу калия из кардиомиоцитов до полной деполяризации (Cole W. et al., 1991). В начале следующей стадии Na^+ - и Ca^{++} -каналы открываются, обеспечивая поступление в клетку ионов Na^+ и Ca^{++} и повышение потенциала. Достигнутое более высокое напряжение ведет к закрытию

сначала Na^+ -, а затем и Ca^{++} -каналов и инициации сердечного сокращения с последующей реполяризацией при повторении процесса. Открытие калиевых каналов также способствует увеличению внутриклеточного аденозина (Kirsch G. et al., 1990). Выброс ионов калия из кардиомиоцитов вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны с сокращением времени потенциала действия и уменьшением амплитуды сокращений (Nichols C. et al., 1991), что позволяет более длительно сохранять АТФ в клетке, тем самым уменьшая потребление энергии (расходуя ее более экономно), снижая потребность в кислороде и риск последующего повреждения тканей сердца. Кроме того, открытые калиевые АТФ-каналы снижают сопротивление сосудов, повышая коронарный кровоток и увеличивая доступность кислорода.

В условиях ишемии существует физиологический защитный механизм, при котором открываются калиевые АТФ-каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов (в норме закрытые), что приводит к замедлению работы сердца, снижению риска развития некоторых аритмий и способствует расширению коронарных сосудов, поэтому ПСМ, которые неселективно блокируют калиевые АТФ-каналы (подобно глибенкламиду), нарушают физиологический защитный процесс и противодействуют расширению коронарных артерий при ишемии.

Опыты на животных показали, что физиологические изменения в регуляции калиевых АТФ-каналов играют защитную роль против последующей ишемии (Cole E. et al., 1991; Auchampach I.A., 1992). Короткие, единичные или повторные сублетальные эпизоды ишемии миокарда ограничивают размеры инфаркта, вызываемого последующими более длительными периодами коронарной окклюзии (Murry S.E. et al., 1986). На основании этих исследований была сформулирована концепция «закаливания ишемией». Задержка реполяризации и способность вызывать вазоконстрикцию могут служить факторами риска в экстремальных ситуациях (Auchampach J.A. et al., 1992; Jackmann W.M., et al., 1988; Tornton J.D. et al., 1993; Gross G.J., Auchampach J.A., 1992; Kramer S.H. et al., 1993; Fabrizio T. et al., 1993).

В исследованиях на животных и *in vitro* изучалась способность ПСМ предотвращать активизацию калиевых АТФ-зависимых каналов кардиоваскулярной системы. Было установлено, что такие эффекты имеют дозозависимые и видовые особенности (Geisen K. et al., 1996; Vegh A. et al., 1996). Глибенкламид в низких концентрациях ингибирует активность клонированных калиевых АТФ-каналов миоцитов и β -клеток, тогда как гликлазид, действуя более избирательно и специфично, блокирует только калиевые каналы β -клеток (Gribble F.M. et al., 1998; Gribble F.M., Ashcroft F.M., 1999). Установлено, что глимепирид обладал 20% активностью глибенкламида ингибировать калиевые каналы вентрикулярных миоцитов (Geisen K. et al., 1996).

Доказано, что связывание глибенкламида способствует закрытию калиевых АТФ-каналов независимо от механизмов, открывающих эти же каналы, и накладывается на нормальные физиологические защитные процессы (Smits P., Thien T., 1995). Модулируемое глибенкламидом закрытие калиевых АТФ-каналов миокарда при острой ишемии может блокировать физиологический ответ, развивающийся для

предотвращения повреждения. Действуя на гладкомышечные клетки, глибенкламид препятствует расширению сосудов вслед за ишемическим повреждением (Dunker D. et al., 1993; Belloni F. et al., 1991) и тем самым нарушает нормальную реакцию периферического кровотока (Kosmas E., 1995).

У анестезированных кроликов глибенкламид тормозил ишемическое preconditionирование (Toombs C.F. et al., 1993), а при введении внутрикоронарно — супрессировал preconditionирование, индуцированное пережатием (Szivassy Z. et al., 1992). Такой же эффект супрессии preconditionирования наблюдался у анестезированных собак при внутрикоронарном введении глибенкламида в течение 5 минут (Auchampach J.A. et al., 1992). В таких условиях коронарная циркуляция дозозависимо снижалась. Супрессия достигала 50% при дозе 50 мкг/кг (Imamura Y. et al., 1992; Samaha F.T. et al., 1992).

Вероятно, наиболее целесообразно в первую очередь говорить о тех отрицательных особенностях глибенкламида, которые установили его создатели и первые производители. Препарат глибенкламид впервые был создан немецкой компанией «Хехст», а затем выпускался другими фармацевтическими компаниями и под другими названиями. После проведенного анализа недостатков глибенкламида компания «Хехст» (в настоящее время «Санофи-Авентис») создала другой препарат — глимепирид и в многочисленных исследованиях продемонстрировала его преимущества в сравнении с глибенкламидом.

Так, изучение гемодинамических показателей *in vivo* при использовании различных ПСМ (глимепирида, гликлазида, глибенкламида), выполненное в условиях контролируемых экспериментов на собаках (Vegh A., Rapp J.G., 1996), показало, что все препараты значительно снижают частоту желудочковых экстрасистол, вызванных 25-минутной окклюзией коронарной артерии. Однако только глимепирид и гликлазид в отличие от глибенкламида достоверно снижали как количество преждевременных сердечных сокращений, так и частоту желудочковой тахикардии в период ишемии миокарда.

У здоровых крыс двукратное внутривенное введение глибенкламида в дозе 20 мг/кг с интервалом в 4 минуты практически у всех животных сопровождалось признаками ишемии миокарда на ЭКГ, в то время как при изучении глимепирида у крыс со стрептозототиновым диабетом ишемические изменения миокарда фактически отсутствовали. Глибенкламид во всех случаях вызывал смертельный кардиогенный шок, развитию которого предшествовали выраженные изменения на ЭКГ, в то время как при применении глимепирида шок развивался лишь у 1/5 животных. Кроме того, глимепирид не устранял инфаркт-ограничивающего эффекта ишемического preconditionирования в отличие от глибенкламида на модели перфузируемого сердца в эксперименте (Mocanu M.M. et al., 2001).

На изолированной мышце сердца глибенкламид дозозависимо повышал порог чувствительности, время проводимости и эффективный рефрактерный период, а также снижал способность сердца к автоматизму. Глимепирид в тех же концентрациях практически не оказывал влияния на перечисленные показатели деятельности сердца (Ballangi Pordmy G. et al., 1992).

Продолжение на стр. 42.

В.В. Корпачев, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Глибенкламид — вопросы безопасности терапии

Продолжение. Начало на стр. 40.

В аналогичных экспериментальных условиях на собаках с открытой грудной клеткой интракоронарная инфузия одинаковых по сахароснижающей активности доз глимепирида (2 мкг/кг/мин), глибенкламида (25 мкг/кг/мин) или гликлазида (500 мкг/кг/мин) в течение 1 минуты в левую нисходящую венечную артерию сердца вызывала уменьшение коронарного кровотока с повышением сопротивления в них, ослабление механической работы сердца, усиленное выведение кислорода из сердечной мышцы, снижение уровня калия в сыворотке крови, умеренный подъем эндокardiaльного сегмента ST. Причем при использовании глибенкламида перечисленные изменения были наиболее выраженными по сравнению с введением других препаратов.

Многие исследователи на изолированном сердце при вскрытой грудной клетке у животных показали, что введение глибенкламида при ишемии может увеличивать размеры инфаркта и усиливать дисфункцию миокарда (Leibovitz G., Cerasi E., 1996). Установлено, что эти свойства обусловлены в основном противодействием защитному эффекту открытия калиевых АТФ-каналов (Mitani A. et al., 1991; Bilstra R. et al., 1995; Smits P., 1996).

Большое значение в эффектах глибенкламида на сердечную мышцу играет его дозировка. Так, продемонстрирован дозозависимый характер влияния этого препарата на величину инфаркта с заметным эффектом при дозе 9 мг/кг, в то время как низкая доза (0,3 мг/кг) не оказывала эффекта (Toombs C. et al., 1993). Повреждающие дозы глибенкламида обнаружены и в других работах. Так, доза 1,5 мг/кг оказывала влияние на тяжесть инфаркта (Thornton J. et al., 1993), а очень низкая концентрация не проявляла токсического эффекта (Grover G. et al., 1993). Некоторые авторы, пытаясь опровергнуть негативные эффекты глибенкламида, полученные в эксперименте, высказали предположение о том, что терапевтически активные дозы препарата, скорее всего, не достигают порога, необходимого для закрытия калиевых АТФ-каналов миокарда (Leibovitz G., Cerasi E., 1996; Bijlstra P. et al., 1995). Однако результаты, полученные в клинических исследованиях, опровергли это предположение. Они еще раз продемонстрировали негативное влияние глибенкламида на развитие феномена ишемического preconditionирования миокарда. Так, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца глимепирид не влиял на ишемическое preconditionирование миокарда во время ангиопластики по поводу стеноза коронарных артерий, в то время как глибенкламид нивелировал этот защитный феномен.

Особый интерес для клиницистов представляет исследование, в котором 45 больных с ишемической болезнью сердца без СД были разделены на три группы: 15 больных получали плацебо, 15 — глибенкламид и 15 — глимепирид. С согласия пациентов при соблюдении всех условий безопасности проводили баллонную коронароокклюзию, которая вызывала кратковременную ишемию миокарда. По данным ЭКГ оказалось, что в группе глибенкламида положение сегмента ST, несмотря на ишемию, почти не изменялось, то есть

происходила блокада ишемического preconditionирования, тогда как средняя депрессия сегмента ST практически не отличалась в группах глимепирида и плацебо, что подтверждало отсутствие его влияния на ишемическое preconditionирование миокарда (Klepzig H. et al., 1999). Обнаружено, что на фоне применения глимепирида депрессия сегмента ST как показатель ишемии уменьшалась во время баллонной окклюзии на 33% (на фоне плацебо — на 30%), тогда как глибенкламид оказывал негативное влияние на сегмент ST, устраняя естественное уменьшение ишемии со временем (Klepzig H. et al., 1999).

У больных со стабильной ишемической болезнью сердца глимепирид не влиял на ишемическое preconditionирование миокарда во время ангиопластики по поводу высокой степени стеноза коронарных артерий, в то время как глибенкламид предупреждал этот защитный феномен (ишемия миокарда оценивалась по результатам внутрикоронарной ЭКГ и скорости появления стенокардии во время окклюзии сосуда) (Klepzig H. et al., 1999).

При анализе результатов 20 последовательных исследований однососудистой коронарной ангиопластики у больных с коронарокардиосклерозом было установлено, что 10 мг глибенкламида, принятого перорально, нивелирует протекторное ишемическое preconditionирование, то есть в течение вторых 2 минут надувания баллона на электрокардиограмме не было зафиксировано снижения ST-сегмента и сердечная боль значительно усиливалась по сравнению с больными группы плацебо, у которых ST-сегмент существенно снижался и выраженность кардиальной боли не изменялась (Tomai F. et al., 1994).

С целью изучения особенностей реактивной гиперемии в ответ на ишемию (на предплечье) проводилось двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором изучалось влияние глибенкламида и гликлазида MR на выраженность реактивной гиперемии после 4 недель лечения. На фоне лечения глибенкламидом наблюдалось значительное снижение защитной реакции сосудов на ишемию, в то время как гликлазид MR не оказывал никакого влияния. Эти исследования, проведенные в клинических условиях, доказывают селективность влияния гликлазида MR на калиевые АТФ-каналы β -клеток поджелудочной железы и безопасность его назначения пациентам с СД 2 типа с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Проблема ишемического preconditionирования наиболее актуальна при СД 2 типа. Показано, что у больных СД отсутствует эффект ишемического preconditionирования, что увеличивает их внутригоспитальную смертность по сравнению с пациентами без СД (Ishihara et al., 2001). Новые данные о физиологической роли калиевых каналов в функционировании сердечно-сосудистой системы послужили основанием для проведения целого ряда исследований, посвященных изучению возможной опасности применения ПСМ при лечении этого заболевания (Engler R.L. et al., 1996; Muhlhauser I. et al., 1997; Matz R., 1998; Leibowitz G., 1996).

Так, у больных СД 2 типа глибенкламид значительно увеличивал интервал QT по сравнению с пациентами, которые находились на диете (Ikeda T., 1994), и снижал сократительную функцию миокарда после проведения ишемического preconditionирования, практически полностью устраняя благоприятный эффект (Cleveland J.C., 1997). Сократительная функция также снижалась на фоне приема инсулина, но в меньшей степени.

В другом исследовании во время хирургического вмешательства на коронарных артериях были выделены фрагменты сосудов от больных СД, которые получали ПСМ или инсулин. Они были подвергнуты ишемическому реперфузионному повреждению, а затем оценивалась их контрактильная способность. После стимулирования ишемии артериальные фрагменты от больных, которых лечили инсулином, возвращались к преишемическому контрактильному состоянию на протяжении нескольких минут после ишемии, в то время как у больных, которые принимали глибенкламид или глипизид, наблюдалось лишь минимальное повышение контрактильной силы (Cleveland J. et al., 1997).

Возможность блокады глибенкламидом калиевых АТФ-каналов в клетках миокарда подтверждается его способностью снижать риск возникновения вентрикулярных аритмий. Так, в исследованиях на выделенном ишемическом сердце крысы глибенкламид редуцировал явления вентрикулярной фибрилляции и вентрикулярной тахикардии (Kartor P.F. et al., 1990; Wolleben C.D. et al., 1989). В то же время он повышал аритмию (экстрасистолию и тахикардию) в экспериментах с реперфузиранием фрагментов стенки желудочка морской свинки после предварительной ишемии (Cole C. et al., 1991). У собак с перенесенным инфарктом миокарда глибенкламид в дозе 10 мг/кг внутривенно снижал количество вентрикулярных фибрилляций во время ишемических приступов, вызванных физическим перенапряжением, и на 25% понижал коронарную циркуляцию (Billman G.E. et al., 1993).

Антиаритмические свойства глибенкламида могут нивелировать его потенциальный повреждающий эффект уже при развившемся инфаркте миокарда, возникновению которого он способствует. Хорошо известно, что одной из основных причин смерти при инфаркте миокарда является желудочковая аритмия во время острой ишемии (Lomuscio A. et al., 1996). Фундаментальная причина фибрилляции — снижение в миокарде внутриклеточного калия вследствие открытых калиевых АТФ-каналов. В этой ситуации нормальный физиологический ответ, направленный на защиту сердца от повреждения, может привести к аритмии, поэтому свойство глибенкламида задерживать реполяризацию в определенных условиях может оказать положительное влияние. Этим, вероятно, обусловлены положительные эффекты глибенкламида при инфаркте миокарда по сравнению с ПСМ первой генерации (Lomuscio A. et al., 1994, 1996; Pogatsa G. et al., 1990). Показано, что по сравнению с карбутамидом и толбутамидом (препараты первого поколения) глибенкламид снижал смертность среди пациентов с острым инфарктом миокарда от 24 до 8% (Koltai et al., 1990; Pogatsa G. et al., 1990, 1992). Кроме того, при его назначении склонность к сердечной недостаточности у больных СД 2 типа была значительно ниже, чем при лечении толбутамидом (Van Staa T.P. et al., 1996; Pogatsa G. et al., 1996).

Проведено тщательно контролируемое изучение возникновения вентри-

кулярных аритмий у 19 больных СД 2 типа, которые получали метформин или глибенкламид в течение 14 дней и затем перекрестно переведены на другое лечение на протяжении 14 дней. На 14-й и 28-й день исследования проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование. Установлено, что лечение глибенкламидом значительно снижало как частоту вентрикулярных сокращений, так и количество эпизодов желудочковой тахикардии в течение транзиторной ишемии миокарда, но не изменяло количество и продолжительность приступов ишемии миокарда, а также проявления спонтанных желудочковых аритмий (Cacciapuoti F. et al., 1991).

В других исследованиях при назначении глибенкламида также значительно снижалось количество случаев вентрикулярной фибрилляции по сравнению с другими противодиабетическими средствами, что подтверждало его способность закрывать калиевые АТФ-каналы и предотвращать избыточный выход внутриклеточного калия из миокарда, индуцируемого тяжелой ишемией (Lomuscio A. et al., 1994; Davis T.M. et al., 1998). Глибенкламид существенно и достоверно снижал вентрикулярные эктопические сокращения в сравнении с пациентами, которых лечили гликлазидом (Aranyl Z. et al., 1992).

Описаны результаты исследований с участием 67 больных СД после прямой баллонной ангиопластики во время острого инфаркта миокарда, которые получали ПСМ, и 118 больных, которым их не назначали. При этом госпитальная смертность была значительно выше у больных, которые получали ПСМ (24 против 11%). Их применение независимо ассоциировалось с ранней смертностью (отношение разницы 2,77). В то же время внутригоспитальные вентрикулярные аритмии и поздние побочные реакции не ассоциировались с приемом ПСМ. Эти данные подтверждают, что ранняя смертность является результатом влияния ПСМ на миокардиальную ишемию и реперфузию (Garratt K.N. et al., 1999).

Глибенкламид и артериальное давление

В исследованиях на собаках показано, что внутрикоронарное введение глибенкламида в дозе 0,15 мг/кг и глипизид в дозе 1,5 мг/кг вызывало немедленное повышение артериального давления, тогда как введение глимепирида в дозе 0,45 мг/кг не вызывало никаких изменений (Landry D.W. et al., 1992). Такие же данные были получены в эксперименте на крысах с эндотоксическим шоком. Внутривенное введение глибенкламида в дозе 2 мг/кг вызывало значительно большее повышение артериального давления, чем применение глимепирида (Geisen K. et al., 1996).

Проведенное двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование с участием 14 больных СД 2 типа, которые получали глибенкламид или метформин в течение месяца, продемонстрировало, что в группе глибенкламида отмечался более высокий уровень норадреналина в плазме ($6,41 \pm 1,77$ против $4,26 \pm 1,54$ ммоль/л, $p < 0,001$), а также более выраженный подъем систолического артериального давления в ответ на внутривенное введение норадреналина, ангиотензина II и холодное воздействие (Sundaresan P. et al., 1997).

Новые данные об отрицательных свойствах глибенкламида удалось получить при использовании нового класса антигипертензивных антиангинальных препаратов с кардиопротекторным эффектом, механизм действия

которых связан с открытием (активацией) калиевых каналов (Cohen M.L., 1986). Данные соединения являются мощными вазодилататорами, о чем свидетельствуют данные большого количества экспериментальных исследований. Они воздействуют практически на все сосудистое русло — аорту, коронарные сосуды, легочные, почечные, мезентериальные, маточные и др.

Показано, что открыватель митохондриальных калиевых АТФ-каналов диазоксид в специфических дозах (до 30 мкмоль/л) при введении перед региональной ишемией уменьшал размеры инфаркта в перфузируемом сердце крысы (Fryer R.M. et al., 2000). Этот протекторный эффект исчезал в присутствии глибенкламида, но сохранялся при добавлении в перфузионную среду глимепирида (Garlid K.D. et al., 1996; Mosanu M.M. et al., 2001).

Исследование вазодилатации путем венозной окклюзивной плетизмографии после введения в брахиальную артерию ПСМ и диазоксид показал, что глибенкламид снижает ее на 50% при повышении кровотока в предплечье под влиянием диазоксид. Однако он не оказывал влияния на вазодилатацию, вызванную нитропруссидом (Bijlstra P.J. et al., 1996). В других аналогичных исследованиях с толбутамидом и глимепиридом не удалось установить влияния этих препаратов на сосудорасширяющий эффект диазоксид (Bijlstra P.J. et al., 1996).

Глибенкламид и эректильная функция

После того как была установлена роль АТФ-зависимых калиевых каналов в функционировании сосудистой системы, удалось показать, что они также принимают участие в осуществлении эректильной функции. Показано, что релаксация и вазодилатация при эрекции связаны с открытием калиевых каналов в мышечных клетках сосудов (Vegh A., Papp T.G., 1996). Так, открыватель калиевых каналов пинацедил при внутриартериальном введении дозозависимо повышал внутрикавернозное давление и конкурировал с ацетилхолином, простагландином E и L-аргинином (Moon B., Kim J., 1999). При внутрикавернозном введении мужчинам он угнетал сокращающее действие адреналина и эффект электрической стимуляции нерва (Holmgvist F. et al., 1990).

В то же время лекарственные препараты, закрывающие калиевые каналы, препятствуют релаксации и способствуют возникновению эректильной дисфункции. Так, при исследовании 215 изолированных фрагментов кавернозных тел от 57 мужчин с эректильной дисфункцией было установлено, что глибенкламид блокировал ток калия в миоцитах при его индукции открывателями калиевых каналов. Кроме того, фрагменты ткани от здоровых лиц были более чувствительны к релаксации пинацидилом и левкромакалином, чем у больных СД, на фоне констрикции фенилэфрином (Venkateswarbu K. et al., 1999).

Кроме того, есть основания предполагать, что глибенкламид блокирует действие тестостерона, который, как доказано, вызывает расслабление гладкомышечных клеток кавернозных тел путем активации АТФ-зависимых калиевых каналов. Этот эффект осуществляется через медиатор цГМФ. Активация калиевых каналов тестостероном может являться одним из механизмов регуляции тонуса кавернозных тел (Lee S.W., 2006).

Глибенкламид — фактор фатальной опасности

Несмотря на снижение тенденции к применению глибенкламида у больных СД в связи с обнаруженными побочными

эффектами и сейчас наблюдается его нерационально частое применение. К преимуществам глибенкламида относится выраженное гипогликемизирующее действие, снижение уровня гликозилированного гемоглобина на 2-2,5%, которого удается добиться у 70% больных с впервые выявленным СД 2 типа в начальный, относительно короткий промежуток времени. К недостаткам — развитие вторичной сульфаниламидорезистентности у 3,5% больных ежегодно, высокий риск развития гипогликемии по сравнению с другими ПСП, увеличение массы тела и (самое главное!) повышение смертности.

Впервые сведения о негативном влиянии ПСМ были обнаружены в начале 70-х годов при анализе результатов исследования University Group Diabetes Program (UGDP), которое проводилось в 12 институтах США с участием 1527 больных СД. При одинаковых диетических предписаниях и прочих условиях первая группа больных получала 1,5 г толбутамида в день, вторая — по 100 мг фенформина, а третья — плацебо. Больным в четвертой и пятой группах назначали инсулин ленте (Klimt C.R. et al., 1970). При оценке данных, полученных во время исследования, было обнаружено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, (инфаркт миокарда или смерть от цереброваскулярных осложнений) в группе больных, которым проводили лечение толбутамидом, была достоверно выше, чем в любой другой группе. Исполнительный комитет UGDP констатировал следующее: диета и толбутамид совместно не являются более эффективными с точки зрения prolongации жизни, чем одна только диета; в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний толбутамид и диета кажутся менее эффективными, чем одна только диета или применение диеты и инсулина.

Эти данные вызвали большой интерес во всем мире и были подтверждены отчасти другими исследователями (Boyle D. et al., 1972). В то же время другие авторы не выявили подобного эффекта. После публикации этих результатов FDA в Соединенных Штатах Америки издало предписание, согласно которому применение ПСМ следует «...ограничивать в тех случаях лечения СД у взрослых, когда соблюдение диеты и уменьшение веса сами по себе недостаточны и имеется объективное или субъективное препятствие для проведения лечения инсулином». Это решение необходимо было прилагать к соответствующим медикаментам (FDA, 1970).

В последние годы результаты ряда исследований подтвердили отрицательное влияние ПСМ на сердечно-сосудистую систему. Так, назначение ПСМ повышало риск кардиоваскулярных событий в клиниках г. Кливленда (Pantalone K.M., 2009). При анализе базы данных исследований общей практики Великобритании (3588 случаев инфаркта миокарда, 6900 — сердечной недостаточности и 18 548 — летальных исходов) у больных СД 2 типа было установлено значительное возрастание частоты всех сердечно-сосудистых осложнений и смертности при назначении ПСМ в сравнении с метформином (Tzoulaki I. et al., 2009).

Накопленные данные об отрицательных свойствах глибенкламида послужили основанием для постановки вопроса об организации широкомасштабного и хорошо продуманного исследования с использованием современной методологии оценки состояния сердечно-сосудистой системы с целью окончательного заключения о риске его назначения у больных СД 2 типа (Smits P.,

Then T., 1995; Leibowitz G., Cerasi E., 1996). С этой целью проведен целый ряд ретроспективных исследований. Так, в одном из них использовали данные Гражданской регистрационной системы Северной Ютландии и Регистр реабилитационного госпиталя (Дания) за период с 1991 по 2001 год. При этом проанализировали 6738 случаев первичной госпитализации больных с инфарктом миокарда, которым назначали старые ПСМ (глибенкламид, толбутамид и глипизид) и новые (гликлазид и глимепирид). Для контроля использовали 67 374 аналогичных случая в популяции (по возрасту и полу). Средний возраст исследуемых — 67 лет. Оценивали возникновение инфаркта миокарда и средний уровень летальности за 30 дней. При этом было статистически достоверно установлено:

1. Риск инфаркта миокарда был выше у тех, кто принимал старые ПСМ (глибенкламид, толбутамид и глипизид), по сравнению с новыми (гликлазид и глимепирид).

2. При назначении старых ПСМ средний уровень летальности достигал 25,9%, в то время как в контрольной группе он составлял 22,9% (Sondergard L.G. et al., 2004; Thisted H. et al., 2006) (табл.). Этот показатель значительно снижался у тех, кто принимал гликлазид (17,4%) и несульфаниламидные ПСП (9%).

Опубликованы также результаты аналогичных исследований, проведенных в г. Флоренция (Италия). Авторы проанализировали состояние здоровья 2002 больных СД, из которых 696 на протяжении трех лет получали секретогоги инсулина и метформин. При этом зарегистрировано 296 смертельных исходов: 8,7% составили больные, принимавшие глибенкламид, 2,1% — гликлазид, 0,4% — глимепирид. При анализе с учетом

возраста, длительности течения СД 2 типа, индекса массы тела, липидного профиля, уровня HbA_{1c}, лечения инсулином и дозы метформина смертность была значительно выше при назначении глибенкламида (Mannuci E. et al., 2006).

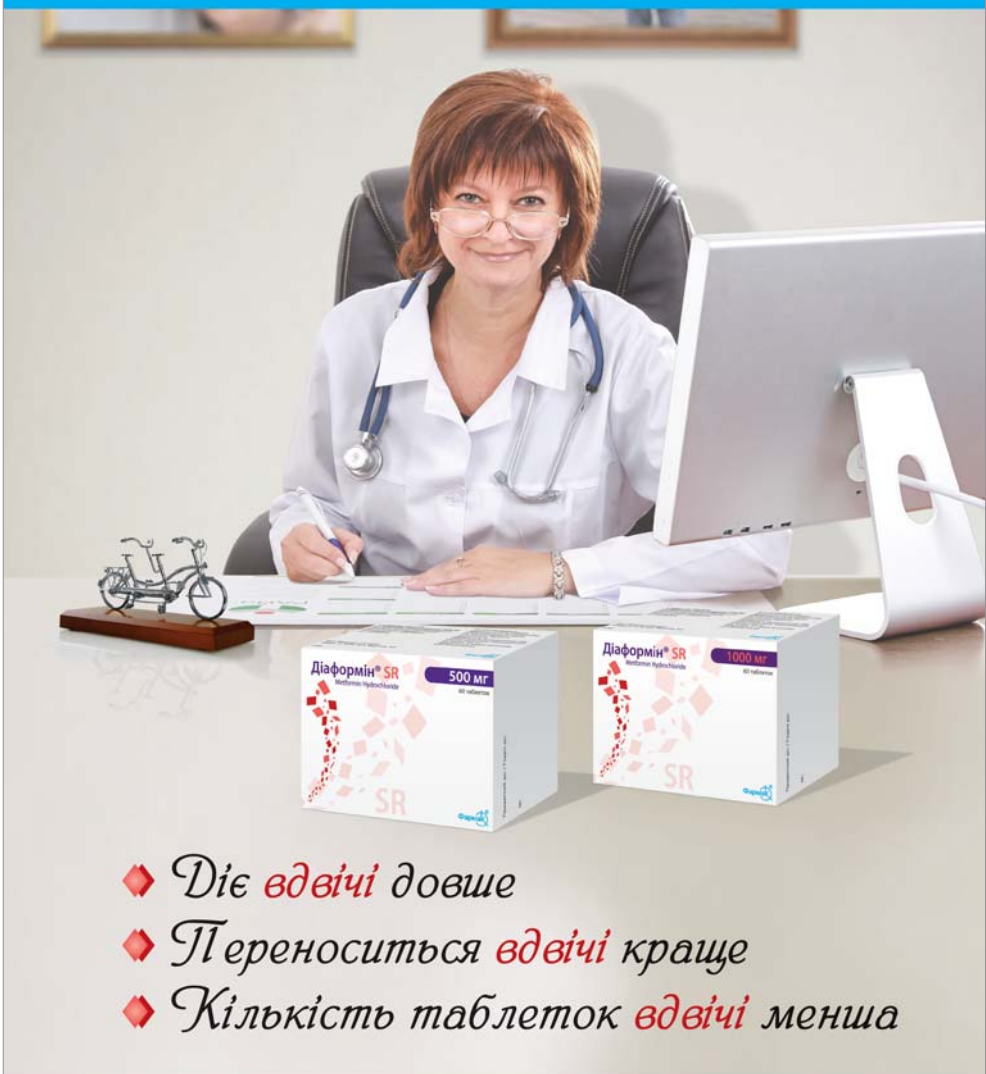
Результаты этих исследований позволили сделать заключение о том, что среди ПСМ имеется группа препаратов, обладающих кардиотоксичностью (Bell D.S., 2006). Необходимо отметить, что в исследовании UKPDS также наблюдалось повышение смертности при назначении хлорпропамида и глибенкламида дополнительно к метформину (UKPDS, 1998).

Анализируя полученные результаты негативного влияния глибенкламида на сердечно-сосудистую систему на страницах журнала Diabetologia, высказано предупреждение: «Вероятно, было бы разумным для врачей прекратить использование ПСМ, пока не будут получены подтверждающие данные о том, что одни из них менее безопасны, чем другие» (Tayek T.A., 2006). Такие подтверждающие данные были получены во Франции, когда анализировали раннюю выживаемость и через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда у больных СД 2 типа в зависимости от назначаемых ПСМ. При этом было установлено, что у пациентов, которые лечились глибенкламидом (120 человек), смертность была значительно выше, чем после назначения гликлазида или глимепирида (Danchin N. et al., 2007).

Следует отметить, что назначение комбинированной терапии глибенкламидом с метформином значительно повышало риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти по сравнению с монотерапией метформином.

Продолжение на стр. 44.

Diabet? Головне призначити Diaformin SR!



◆ *Діє вдвічі довше*
 ◆ *Переноситься вдвічі краще*
 ◆ *Кількість таблеток вдвічі менша*

Р.л. МОЗ України Діаформін SR 500 мг — UA/11857/01/01, Діаформін SR 1000 мг — UA/11857/01/02.



БАТ «Фармак»
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044) 531-96-76

телефон гарячої лінії
0-800-308-555

В.В. Корпачев, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Глибенкламид — вопросы безопасности терапии

Продолжение. Начало на стр. 40.

В 2008 году в журнале «Український медичний часопис» были опубликованы результаты эпидемиологических исследований в Украине под названием «Риск общей и сердечно-сосудистой смертности, связанной с лечением глибенкламидом (по данным обсервационного когортного исследования больных сахарным диабетом в Украине» (Холангот Н.Д., Кравченко В.В., Тронько Н.Д., 2008), в которых было убедительно продемонстрировано повышение смертности у больных, которые применяли глибенкламид, по сравнению с гликлазидом.

Убедительно отрицательные эффекты глибенкламида были продемонстрированы в двойном слепом рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании ADOPT, основной целью которого было определить, как долго применение розиглитазона, метформи-

терапии на 46% и риска повышения глюкозы плазмы крови натощак выше 7,8 ммоль/л — на 41% ($p<0,001$). Через 4 года терапия метформином в сравнении с лечением глибенкламидом ассоциировалась со снижением уровня глюкозы плазмы крови натощак на 0,42 ммоль/л ($p<0,001$) и снижением гликозилированного гемоглобина на 0,28% ($p<0,001$). При этом уровень аламинаминотрансферазы в плазме крови повышался в группе глибенкламида ($p<0,001$ сравнительно с розиглитазоном) и оставался стабильным в группе метформина ($p<0,001$ сравнительно с розиглитазоном).

В конце исследования (через 4 года) способность поддерживать показатель гликозилированного гемоглобина на нормальном уровне (менее 7%) была значительно ниже в группе глибенкламида (26%) и существенно не отличалась в группах розиглитазона (40%) и метформина (36%).

Таблица. Влияние ПСП на относительный уровень смертности в течение 30 дней после перенесенного инфаркта миокарда (Thisted H. et al., 2006)

ПСП	Количество больных	Количество смертельных исходов	Смертность, %
Без лечения	1636	375	22,9
Новые препараты	579	110	19,0
Глимепирид	465	90	19,4
Гликлазид	115	20	17,4
Старые препараты	1526	395	25,9
Глибенкламид	776	193	24,9
Глипизид	378	108	28,6
Толбутамид	387	101	26,1

на и глибенкламида может обеспечить компенсацию СД 2 типа (Kahn S.E. et al., 2006). В исследовании принимали участие 4351 пациент в 488 клинических центрах США, Канады и 15 европейских странах. Средняя длительность лечения розиглитазоном и метформином составляла 4 года, глибенкламидом — 3,3 года.

При этом было установлено, что на протяжении первых 6 месяцев уровень глюкозы плазмы натощак и гликозилированного гемоглобина снижались у всех участников исследования. Наиболее выраженный эффект наблюдался при назначении глибенкламида (рис.). Через 6 месяцев показатели гликемии начали быстрее повышаться в группе глибенкламида с ежегодным ростом уровня глюкозы натощак на 0,31 ммоль/л и гликозилированного гемоглобина на 0,24%. Повышение показателей гликемии было наименьшим в группе розиглитазона. Промежуточные результаты отмечались в группе метформина. Через 6 мес ежегодное снижение функции β -клеток было наиболее существенным в группе глибенкламида (на 6,1%), гораздо меньше — в группе розиглитазона (на 2%). Промежуточный результат получен в группе метформина — снижение на 3,1%. Эти результаты говорят о более раннем истощении β -клеток при назначении глибенкламида.

Монотерапия стала неэффективной у 143 пациентов, которые получали розиглитазон (2,9 на 100 пациенто-лет), 207 — метформин и 311 — глибенкламид. Количество больных, в которых монотерапия была неэффективной при уровне глюкозы плазмы крови натощак выше 7,8 ммоль/л, составляло 79 из 511 больных в группе розиглитазона, 127 из 520 — метформина и 160 из 480 — глибенкламида ($p<0,001$).

По сравнению с глибенкламидом терапия метформином способствовала снижению риска неэффективности

Резюмируя вышесказанное, можно выделить основные доказательства отрицательного влияния глибенкламида:

1. Снижает защитные механизмы развития инфаркта миокарда, блокируя калиевые АТФ-каналы миокарда, открытые при ишемии (Auchampach et al., 1992).
2. Ограничивает метаболические возможности ограничения зоны инфаркта миокарда (Toombst C.T., 1993; Gross G.J. et al., 1992).
3. При введении интракоронарно снижает коронарный кровоток (Imamura Y. et al., 1992).
4. Оказывает неблагоприятный эффект при ангиопластике по сравнению с коронарным шунтированием (O'Keefe J.H. et al., 1998).
5. Вызывает статистически достоверное повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в ретроспективных исследованиях (Soler N.G. et al., 1975; Ulvenstam G. et al., 1985; Fisman E.Z. et al., 2001 и др.).
6. Приводит к быстрому истощению секреторных возможностей поджелудочной железы (Kahn S.E. et al., 2006).

Несмотря на убедительные и неопровержимые факты относительно негативного влияния глибенкламида на организм, для сохранения его репутации в отдельных публикациях пытаются подчеркнуть положительные свойства этого препарата. Так, некоторые авторы отмечают, что в исследовании ADOPT у больных, которые принимали глибенкламид, наблюдалась меньшая смертность от сердечной недостаточности по сравнению с метформином и розиглитазоном (но не при инфаркте миокарда), а смертность от всех причин была одинаковой во всех трех группах. Следует подчеркнуть, что эти результаты отличаются от данных, полученных в исследовании UKPDS, в котором только метформин эффективно снижал общую

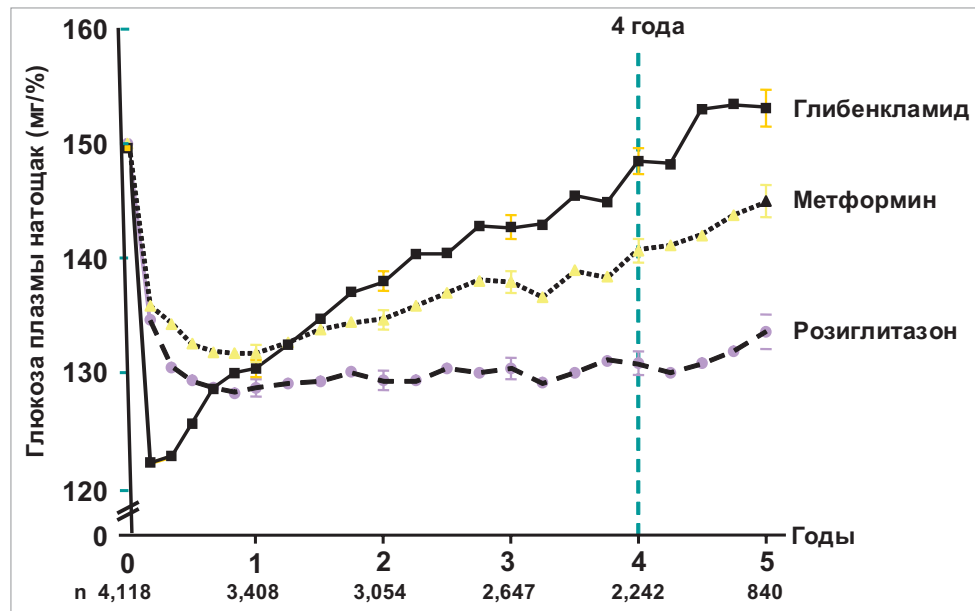


Рис. Исследования ADOPT: глюкоза плазмы натощак

смертность и частоту коронарных событий. Это отличие может быть связано с тем, что исследование ADOPT не было спланировано для изучения сердечно-сосудистых осложнений, было менее продолжительным, чем британское исследование, а пациенты были моложе по возрасту и имели лучший гликемический контроль на момент включения.

Также отмечается способность глибенкламида оказывать антиаритмическое действие, о котором мы уже упоминали. Однако этот эффект еще раз говорит о том, что глибенкламид не является нейтральным средством по отношению к миокарду, а антиаритмический эффект обусловлен блокадой калиевых каналов, что в условиях ишемии препятствует прекодиционированию. Можно сказать, что глибенкламид способствует развитию инфаркта миокарда, а затем оказывает противоаритмическое действие.

Особенно абсурдно выглядит работа, в которой глибенкламид назначали беременным женщинам, и такие исследования не требуют комментариев.

Таким образом, можно резюмировать, что отрицательные свойства глибенкламида обосновываются теоретически его способностью неселективно связываться с калиевыми каналами сердечно-сосудистой системы; подтверждаются в экспериментах *in vitro*; продемонстрированы в исследованиях на лабораторных животных, а также в острых опытах на людях; убедительно доказаны в многочисленных эпидемиологических исследованиях.

Особую важность имеет тот факт, что вопрос о негативных последствиях применения глибенкламида начала изучать фармацевтическая компания, которая создала этот препарат. В результате этих доказательств возникает вопрос о необходимости если не запрещения его использования, то, во всяком случае, внесения предостережений в инструкцию по его применению, что особенно важно для Украины, где показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — один из самых высоких в Европе.

Очень часто при назначении сахароснижающей терапии во внимание принимается быстрота наступления эффекта, кратковременная эффективность и дешевизна препарата. Это объясняет широкое назначение глибенкламида, однако при этом не учитываются отсроченные эффекты. На эту особенность обратили внимание и регулирующие органы США, переместив оценку безопасности лекарственных средств с краткосрочных исследований на долгосрочные эффекты. Как сообщил The Wall Street Journal, 1-2 июля 2008 года в ходе заседания Консультативного комитета по препаратам для лечения эндокринных и метаболических заболеваний Food and Drug Administration (FDA) был рассмотрен вопрос об ужесточении требований к выведенным на рынок и находящимся

в разработке сахароснижающим средствам, а также обсуждалась роль оценки влияния этих препаратов на сердечно-сосудистую систему. Раньше одобрение сахароснижающих средств FDA основывалось преимущественно на доказательствах их действия в отношении уровня гликозилированного гемоглобина, но нерешенным оставался вопрос о том, следует ли требовать результаты долгосрочных клинических испытаний по влиянию сахароснижающих средств на сердечно-сосудистую заболеваемость. В своем вступном обзоре FDA сообщает, что существуют две категории таких исследований: в одних оценивают сердечно-сосудистую пользу (то есть снижение частоты кардиоваскулярных событий), а в других — степень изменения сердечно-сосудистого риска при приеме того или иного препарата. Требование определять такую пользу или риск может серьезно сказаться на процессе выведения на рынок новых сахароснижающих средств из-за необходимости проводить продолжительные и дорогостоящие клинические испытания. Несмотря на это, члены Консультативного комитета по препаратам для лечения эндокринных и метаболических расстройств FDA проголосовали за новое требование (голоса — 14:2), согласно которому при подаче заявок на получение разрешений на маркетинг всех сахароснижающих средств необходимо предоставление результатов клинических испытаний по влиянию на сердечно-сосудистый риск. «Это необходимо для лучшего понимания сердечно-сосудистого риска при использовании препаратов и исключения того, что он слишком высок, перед выдачей разрешения на маркетинг», — отметил директор службы по новым препаратам FDA John Jenkins. «Целесообразность пребывания на рынке всех остальных препаратов этой группы также может быть поставлена под сомнение с учетом таких критериев, поскольку убедительных доказательств уменьшения выраженности макроваскулярных осложнений не получено ни для одного из пребывающих сегодня на рынке сахароснижающих средств, включая инсулин» (www.forbes.com; www.cnbc.com; content.nejm.org; www.nih.gov; www.astrazeneca-us.com; money.cnn.com; www.fda.gov; online.wsj.com; newsroom.lilly.com).

Учитывая, что в Украине такое положение не принято, **врачу в практической деятельности необходимо помнить о неблагоприятном воздействии глибенкламида на сердечно-сосудистую систему, и если у пациента с СД уже имеется кардиоваскулярная патология, применять лишь те препараты, которые не оказывают негативного эффекта. Сейчас является доказанным, что такими свойствами обладают препараты гликлазида.**