

Сучасні похідні сульфонілсечовини в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Загальна захворюваність і поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу продовжують швидко зростати в усьому світі. Так, за прогностичними даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), до 2030 року кількість пацієнтів із діабетом становитиме 643 млн, що спричинить відповідне збільшення витратів [1]. Лише в 2019 році світові витрати на лікування діабету перевищили 760 млрд дол. США та, за прогнозами фахівців, до 2045 року сягнуть 845 млрд дол. Незважаючи на значний арсенал цукрознижувальних препаратів, контролю захворювання вдається досягати досить незначній частці пацієнтів, що не може не викликати занепокоєння [2, 3]. Можливими причинами цього є недотримання положень рекомендацій, труднощі, пов'язані з практичним застосуванням настанов, розробка непослідовних рекомендацій, обмеженість доступу до лікарських засобів тощо [4]. В цій статті розглянемо нові можливості в лікуванні ЦД 2 типу, які відкривають сучасні препарати сульфонілсечовини (ПСС).

У більшості міжнародних настанов у разі вперше діагностованого ЦД 2 типу як терапію першої лінії рекомендують призначати метформін, а також змінити спосіб життя [5, 6]. У виборі пероральних гіпоглікемічних засобів другої та третьої ліній можуть бути певні варіації. Одними з найстаріших пероральних цукрознижувальних засобів, які мають високу ефективність, прихильність, переносимість та продовжують широко призначатися в багатьох країнах світу, є ПСС. Так, за даними епідеміологічних досліджень, близько третини хворих на ЦД 2 типу із США та Європи отримують препарати цієї групи [7, 8].

Причини неефективності пероральних протидіабетичних засобів

За первинної неефективності цукрознижувального засобу відсутній ранній контроль глікемії після початку лікування. Найчастіше це спостерігається в худих пацієнтів із низьким резервом β -клітин, які могли бути віднесені до категорії латентного автоімунного діабету в дорослих (LADA). Вторинна неефективність спостерігається в пацієнтів, які перестали реагувати на пероральний цукрознижувальний препарат (ПЦП) після багатьох років належного лікування. Її розвиток пов'язують з виснаженням β -клітин підшлункової залози, резерв яких постійно зменшується в міру прогресування ЦД 2 типу [9]. Відомо, що зі зниженням функції β -клітин пов'язані високий рівень HbA_{1c} і більша тривалість ЦД 2 типу. Саме зниження функції β -клітин є однією з основних причин неефективності багатьох класів цукрознижувальних засобів [10].

Зазвичай у пацієнта з нещодавно діагностованим ЦД 2 типу приблизно половина β -клітин уже втрачена. Щороку кількість β -клітин продовжує зменшуватися на 4-7%, причому цей показник може зростати в разі збільшення маси тіла, наявності таких супутніх станів, як синдром обструктивного апное уві сні, інфекції, стрес тощо.

Найпоширенішою є недостатня ефективність монотерапії або подвійної терапії. У такому випадку рекомендують додати або третій ПЦП, або інсулін [11].

Метформін і ПСС мають найбільший вплив на зниження рівня HbA_{1c} порівняно з іншими ПЦП. Наразі сучасні ПСС розглядаються як безпечні та розумні варіанти лікування ЦД 2 типу, оскільки здатні стимулювати секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози, що допомагає контролювати глікемію [12].

Механізм дії ПСС

Усі похідні сульфонілсечовини стимулюють ендogenous секрецію інсуліну шляхом блокади чутливих до аденозинтрифосфату калієвих іонних каналів (КАТР) на β -клітинах підшлункової залози. Особливість сучасних похідних сульфонілсечовини, як-от глімепірид, – зв'язування зі специфічним сайтом на каналі КАТР, завдяки чому відбувається алостеричне та менш виражене інгібування

КАТР, що пояснює знижений ризик розвитку гіпоглікемії порівняно із традиційними похідними сульфонілсечовини [13].

Клінічні докази

Феномен метаболічної пам'яті

За даними проспективного дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), а також дослідження ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), тривале лікування ПСС асоціювалося зі зниженням ризику розвитку мікроросудинних ускладнень [14, 15].

Також дослідження UKPDS дозволило встановити, що стійкі ускладнення ЦД 2 типу розвиваються навіть після досягнення глікемічного контролю, що отримало назву феномена метаболічної пам'яті. В її основі лежить

зв'язок між поганим метаболічним контролем і погіршенням функціональної спроможності ендogenous вазорепаративних систем, що може спричинити розвиток судинних ускладнень у майбутньому, тобто довгострокові переваги інтенсивного контролю глікемії можуть зберігатися навіть протягом багатьох років після припинення лікування [16].

Лікування сучасними ПСС доцільно розпочинати на ранніх стадіях ЦД 2 типу, що дозволить досягти максимального глікемічного контролю, а також отримати додаткові переваги за рахунок впливу на механізми метаболічної пам'яті [17]. ПСС блокуванням каналів NC (Ca-ATP) зменшують міграцію ендотеліальних клітин, послаблюючи в такий спосіб метаболічну пам'ять.

Також відомо, що ДНК клітини може зберігати інформацію про поганий метаболічний контроль, зокрема несприятливі наслідки

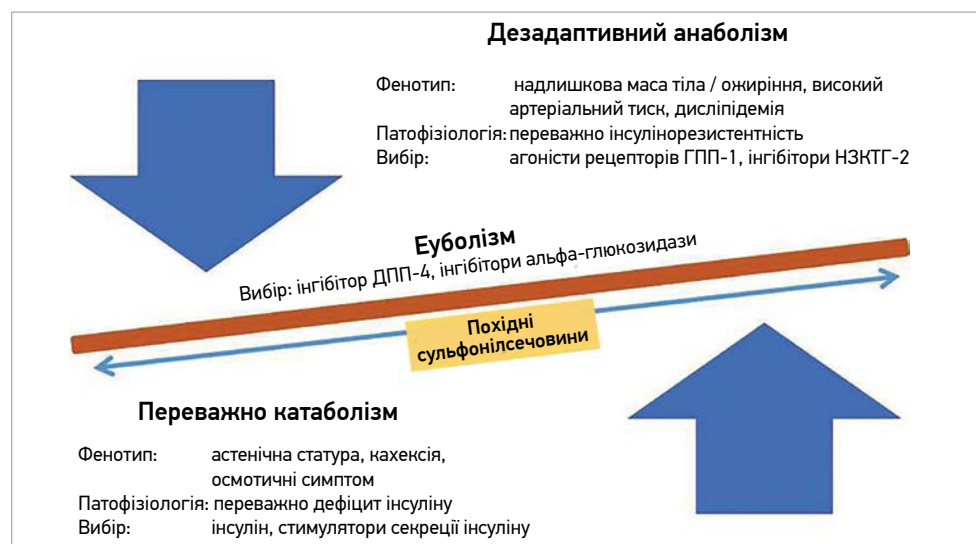


Рис. 1. Підхід до лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, що ґрунтується на концепції метаболічної підтримки

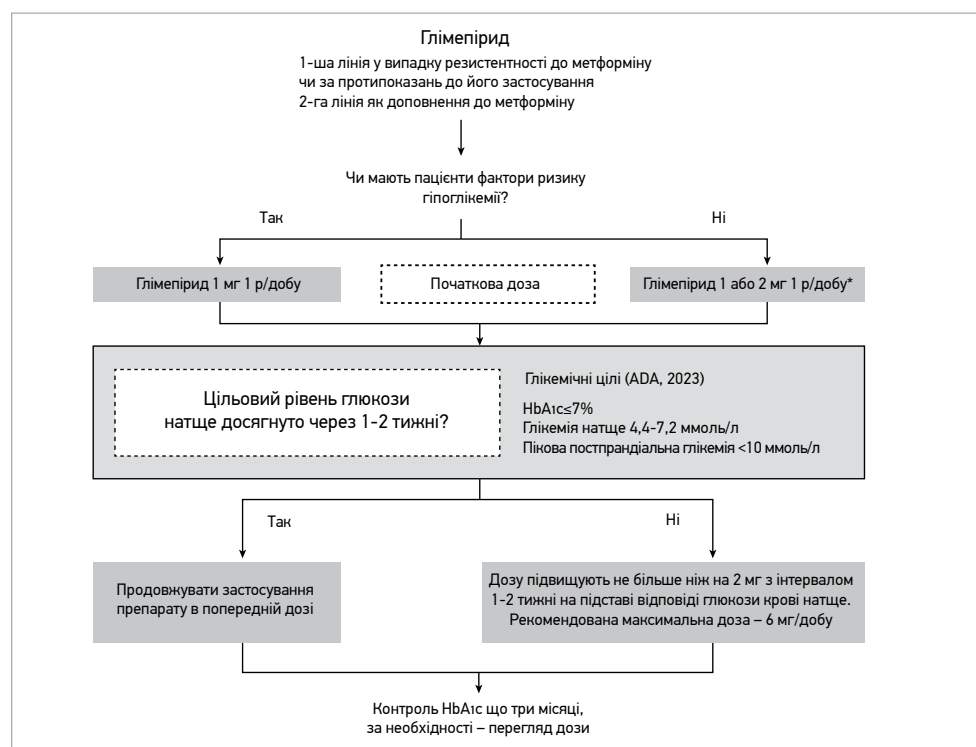


Рис. 2. Алгоритм початку терапії та титрування дози глімепіриду

Примітка: * за рекомендацією FDA. В Україні, відповідно до інструкції із застосування лікарського засобу, початкова доза глімепіриду становить 1 мг 1 р/добу.

гіперглікемії. Це може зменшити користь від майбутнього покращення контролю глікемії та сприятиме розвитку судинних ускладнень в органах-мішенях. Отже, раннє досягнення хорошого контролю діабету має вирішальне значення для запобігання віддаленим ускладненням. Ефект метаболічної пам'яті може бути більш значущим у пацієнтів із помірним або високим серцево-судинним ризиком, але без серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо в осіб із нещодавно виявленим діабетом [18].

Дослідження глімепіриду

Сучасний ПСС глімепірид вважається не лише потужним, а й безпечним цукрознижувальним препаратом. Це підтверджують результати масштабного подвійного сліпого рандомізованого дослідження CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glibenclamide in Patients With Type 2 Diabetes) за участю пацієнтів із ЦД 2 типу та високим серцево-судинним ризиком, під час проведення якого порівнювали кардіо-судинну безпеку глімепіриду з інгібітором дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) лінагліптіном.

Аналіз первинної кінцевої точки (час до настання серцево-судинної смерті, розвитку нефатального інфаркту міокарда чи нефатального інсульту) виявив відсутність різниці між групами впродовж середнього періоду спостереження (6,3 року). Артеріальний тиск, рівні ліпідів, глюкози в плазмі натще та загальне зниження HbA_{1c} істотно не відрізнялися між групами [19].

У відкритому рандомізованому дослідженні GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study) вивчали тривалість утримання цільових показників HbA_{1c} не вище 7% у пацієнтів із ЦД 2 типу при додаванні до попередньої терапії метформіном таких препаратів, як глімепірид, ситагліптин, ліраглутид або інсулін гларгін. Середня тривалість спостереження становила 5 років. Первинною кінцевою точкою дослідження було досягнення рівня $HbA_{1c} \geq 7$.

Серед хворих, розподілених на прийом глімепіриду, менша частка досягла первинної кінцевої точки порівняно із ситагліптіном (72 vs 77% відповідно) [20]. Отже, глімепірид продемонстрував здатність забезпечити кращу стійкість глікемічного контролю порівняно із ситагліптіном.

Комбінації з метформіном

ПСС + метформін vs монотерапія метформіном. Поєднання ПСС із метформіном має вищу глікемічну ефективність порівняно з монотерапією метформіном (сукупна різниця між групами за рівнем HbA_{1c} становила 0,9%). Комбінація ПСС з іншим пероральним цукрознижувальним засобом надає можливість досягти середнього зниження HbA_{1c} на 1,62% [21].

ПСС + метформін vs тіазолідидіон + метформін. Пацієнти, які отримували комбінацію ПСС + метформін, продемонстрували вираженіше зниження HbA_{1c} порівняно з додаванням тіазолідидіону до метформіну [22]. Зокрема, додавання глімепіриду до метформіну зумовило швидше зниження рівня HbA_{1c} порівняно з додаванням піоглітазону ($p=0,024$) [23].

ПСС + метформін vs інгібітор ДПП-4 + метформін. Згідно з результатами метааналізу, глімепірид мав на 12% вищу глікемічну ефективність порівняно з інгібіторами ДПП-4 в комбінації з метформіном [24].

ПСС + метформін vs інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТГ-2) + метформін. Глімепірид та емпагліфлосин продемонстрували схоже зниження HbA_{1c} через 104 тижні лікування [25].

Продовження на стор. 4.

