

Место препаратов сульфонилмочевины в современных схемах лечения СД 2 типа

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) стали применять для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа в 50-х гг. прошлого столетия, положив тем самым начало пероральной сахароснижающей терапии. Однако первые представители этого класса препаратов (карбутамид, толбутамид, хлорпропамид), наряду с выраженным гипогликемическим действием, характеризовались широким спектром побочных эффектов, в связи с чем в настоящее время их практически не применяют. Позже были синтезированы новые ПСМ - второй (глибенкламид, глипизид, гликлазид) и третий (глимепирид) поколения, которые обладают более благоприятным профилем безопасности и широко применяются до настоящего времени. На сегодняшний день наиболее широко используют две современные молекулы ПСМ - гликлазид и глимепирид. Какое же место занимают эти препараты в современных схемах лечения СД 2 типа и какие из них заслуживают наиболее пристального внимания клиницистов?

Согласно современным рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) первым шагом в лечении пациентов с впервые выявленным СД 2 типа является модификация образа жизни, прежде всего диетотерапия и адекватные физические нагрузки, а также назначение метформина. В том случае если перечисленные мероприятия не позволяют достичь целевого уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), к схеме лечения необходимо добавить ПСМ или базальный инсулин (первая линия терапии с большей доказательной базой и оптимальным соотношением стоимость/эффективность). В отдельных случаях альтернативой может быть назначение препаратов второго ряда, таких как пиоглитазон и экзенатид.

Следует подчеркнуть, что широко применяемой в рутинной клинической практике является комбинация метформина с ПСМ, так как именно она характеризуется наиболее выраженным гипогликемическим эффектом, лучшими фармакоэкономическими показателями, отсутствием необходимости в парентеральном применении препаратов.

ПСМ не только являются препаратами первой линии для комбинированной сахароснижающей терапии СД 2 типа, но и могут применяться в монотерапии (при непереносимости метформина), а также для стартового лечения впервые выявленного диабета (при наличии противопоказаний к приему метформина).

По сравнению с другими пероральными сахароснижающими средствами ПСМ обеспечивают наиболее выраженное влияние на уровень HbA_{1c} (снижение на 1,5-2%) и гликемии натощак (на 3,5-5,1 ммоль/л). Однако следует учитывать, что применение большинства ПСМ приводит к избыточной стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к быстрому истощению островкового аппарата. Нельзя забывать и о негативном влиянии возникающей при этом гиперинсулинемии, которая усугубляет инсулинорезистентность, вызывает повышение аппетита и увеличение массы тела, задержку натрия в организме, способствует повышению уровня триглицеридов и холестерина, активации симпатической нервной системы, тем самым оказывая негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы.

Согласно современным представлениям стимуляция секреции инсулина должна быть достаточной для поддержания нормогликемии, но не избыточной.

Наиболее мягкое стимулирующее действие на β -клетки поджелудочной железы из всех ПСМ оказывает глимепирид. Сахароснижающий эффект данного препарата реализуется за счет не только стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, но и улучшения утилизации глюкозы периферическими тканями независимо от уровня гликемии (инсулиномиметический эффект). Наличие данного эффекта выгодно отличает молекулу глимепирида от гликлазида. Уникальный механизм сахароснижающего действия глимепирида подтвержден результатами известного исследования G. Muller (2000), где оценивалось соотношение общего прироста концентрации инсулина в плазме крови к общему снижению уровня гликемии (ИП/ГК коэффициент) на фоне приема различных ПСМ. По результатам этого исследования данный показатель у глимепирида более чем в 3 раза ниже, чем у гликлазида: глимепирид – 0,03, глибенкламид – 0,16, гликлазид – 0,11.

Таким образом, благодаря своей способности стимулировать захват глюкозы периферическими тканями, независимо от уровня инсулина и гликемии, глимепирид обеспечивает максимальный сахароснижающий эффект при наименьшей стимуляции секреции инсулина, что позволяет максимально продлить время до перевода пациента на инсулинотерапию. Если назначение инсулина необходимо, применение глимепирида позволяет снизить его дозу приблизительно на 30%.

Глимепирид превосходит другие ПСМ также по наличию многочисленных благоприятных внепанкреатических эффектов. Хорошо известно, что СД способствует быстрому развитию и прогрессированию патологии сердечно-сосудистой системы. Смертность больных СД от сердечно-сосудистых осложнений в 3-4 раза превышает этот показатель в общей популяции. В настоящее время вопрос эффективной профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа в связи со стремительными темпами распространения этого заболевания стоит очень остро. В связи с этим чрезвычайно важно, чтобы применяемые пероральные сахароснижающие препараты не оказывали негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.

О неблагоприятном воздействии ПСМ на сердечно-сосудистую систему стало известно более 30 лет назад по результатам исследования UGDP. Этот эффект связан с блокадой АТФ-зависимых K^+ -каналов кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к уменьшению коронарного кровотока, удлинению времени реполяризации миокарда и, следовательно, к возрастанию риска развития аритмий.

Оценивая возможность назначения того или иного ПСМ, следует принимать во внимание, что у больных СД в значительной степени ослаблен или вообще отсутствует феномен ишемического preconditionирования (ИП), который заключается в адаптации миокарда к ишемии после одного или нескольких ее эпизодов. Этот механизм в случае острой ишемии может предотвратить развитие инфаркта миокарда (ИМ) или способствует ограничению его размеров, снижает риск развития аритмии, уменьшает степень повреждения миокарда при реперфузии. Феномен ИП у лиц, не страдающих СД, способствует снижению смертности от ИМ. Исследование S.M. Haffner (1998) показало, что смертность больных СД в случае развития первого ИМ значительно выше, чем у пациентов без диабета, и сопоставима с показателем среди лиц, перенесших повторный ИМ.

Следует подчеркнуть, что по сравнению с другими ПСМ глимепирид в лечебных дозах обладает минимальным родством к АТФ-зависимым K^+ -каналам в кардиомиоцитах и поэтому не устраняет феномен ИП.

Глимепирид в значительно меньшей степени, чем другие ПСМ, влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, что было подтверждено в соответствующих исследованиях *in vivo* и *in vitro*. По данным G. Ballangrondy et al. (1992), применение глимепирида не сопровождалось изменениями времени проводимости и эффективного рефрактерного периода, показателей порога чувствительности к электричеству и способности сердца к автоматизму. Благодаря сохранению феномена ИП прием глимепирида не повышает раннюю смертность больных с СД 2 типа после перенесенного ИМ в отличие от других ПСМ.

Для глимепирида характерен ряд других кардиопротективных свойств. Прежде всего

это выраженное подавление АТФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, в отношении которого глимепирид превосходит другие ПСМ. В исследовании S. Shakuto et al. (2005) было показано, что глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и ингибирует превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A_2 , способствующий агрегации тромбоцитов, в то время как гликлазид не оказывает на циклооксигеназу никакого воздействия. На фоне приема глимепирида происходит уменьшение постпрандиальной активации свертывающей системы крови у пациентов с СД 2 типа.

Глимепирид вызывает замедление роста атеросклеротической бляшки, что было доказано на холестериневой модели атеросклероза у кроликов, тогда как для глибенкламида и гликлазида таких эффектов еще не установлено.

Показано, что терапия глимепиридом по сравнению с ПСМ предшествующих поколений более безопасна в отношении риска развития экстрасистолии и сердечной недостаточности.

Еще одним значимым внепанкреатическим эффектом глимепирида, обеспечивающим снижение сердечно-сосудистого риска, является усиление продукции оксида азота эндотелиальными клетками. Это свойство препарата было установлено в экспериментальном исследовании H. Ueba et al. (2005) и несколько позже подтверждено в клинической практике с помощью позитронно-эмиссионной томографии (A. Alexanderson et al., 2007).

Терапия глимепиридом приводит к улучшению переносимости физической нагрузки и утилизации кислорода у больных СД 2 типа и ишемической болезнью сердца по сравнению с другими сахароснижающими средствами (гликлазид, метформин, глибенкламид) при сопоставимом гликемическом контроле (А.А. Александров и соавт., 2002).

Глимепирид повышает в плазме уровень адипонектина (гормон жировой ткани, обладающий инсулиномиметическим и прямым антиатерогенным действием) и снижает уровень фактора некроза опухоли α у больных СД 2 типа (T. Tsunekawa et al., 2003).

Таким образом, обзор современных исследований по использованию препаратов глимепирида при СД 2 типа показывает их значительные преимущества в связи с уникальным механизмом сахароснижающего действия, в том числе в сравнении с препаратами гликлазида. Кроме того, благоприятный кардиоваскулярный эффект глимепирида не уступает, а в ряде случаев и превосходит таковой гликлазида.

Несомненно, для больных СД 2 типа очень важно иметь возможность комбинировать тот или иной сахароснижающий препарат с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения осложненного диабета.

Результаты многих клинических исследований показали отсутствие значимых негативных эффектов комбинации глимепирида с блокаторами кальциевых каналов, статинами, ингибиторами АПФ, нестероидными противовоспалительными средствами. Кроме того, применение наиболее распространенных лекарственных препаратов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и эффективность глимепирида.

Исследование, проведенное Sonnenberg et al. (1997), подтвердило, что глимепирид стимулирует как базальную, так и прандиальную секрецию инсулина. Однократный прием препарата в соответствующей дозе эффективно контролирует уровень гликемии в течение суток. При однократном

и многократном режиме дозирования никакой разницы в фармакокинетике глимепирида не наблюдалось. У пациентов, которые получали глимепирид за 30 минут до завтрака или непосредственно перед завтраком, не было существенных различий в фармакодинамическом ответе. Эта особенность позволяет принимать препарат непосредственно перед приемом пищи и в отличие от других ПСМ избавляет пациента от необходимости 30-45-минутного ожидания.

Безусловно, однократный прием препарата вне зависимости от приема пищи существенно повышает качество жизни пациентов и их приверженность к терапии.

Одним из побочных эффектов терапии ПСМ является увеличение массы тела. В крупном исследовании G.H. Scholz (2004) было установлено, что назначение глимепирида пациентам с СД 2 типа способствует нормализации индекса массы тела: у лиц с ожирением этот показатель достоверно снижался, тогда как у лиц с дефицитом или нормальной массой тела – незначительно повышался (благодаря лучшей утилизации глюкозы).

Таким образом, глимепирид на сегодняшний день может рассматриваться как один из наиболее эффективных препаратов из группы ПСМ. Глимепирид может быть использован на всех стадиях прогрессирования СД 2 типа как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Лечение СД 2 типа, которое должно быть пожизненным, является финансово обременительным для среднестатистического украинца, в связи с тем что в отличие от препаратов инсулина пероральные сахароснижающие средства за счет государственного бюджета получают лишь отдельные категории больных. Оптимальным решением данной проблемы является применение генериков. Однако, учитывая важнейшую роль препаратов этой группы в лечении СД 2 типа, подход к выбору генериков должен быть максимально взвешенным. На сегодняшний день только использование генериков с доказанной биоэквивалентностью, изготовленных из высококачественной субстанции, может обеспечить терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Очень интересна и показательна в данном случае практика США. Регуляторный орган США – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) – публикует «Оранжевую книгу» (Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations), в которой приведен перечень лицензированных лекарственных препаратов с кодами их терапевтической эквивалентности. Система буквенных кодов позволяет быстро определить терапевтическую эквивалентность определенного генерического препарата референтному (чаще всего оригинальному лекарственному средству). Две основные категории, к которым могут быть отнесены генерические препараты, обозначены кодами А и В. Код А присваивают препаратам, обладающим биоэквивалентностью и терапевтической эквивалентностью, а также референтным препаратам. При помощи кода В обозначают препараты, которые FDA в настоящее время считает терапевтически неэквивалентными референтным. Безусловно, препаратами выбора, в случаях когда стоит вопрос о доступности по цене по сравнению с оригинальными препаратами, являются эквивалентные генерики (код А).

На сегодняшний день Амапирид производства крупнейшей в мире генерической компании Тева (Израиль) – единственный в Украине генерик глимепирида, биоэквивалентность которого изучена на базе крупнейшего канадского исследовательского центра Algorithm Pharm. По результатам исследования разница в показателях биоэквивалентности оригинального препарата и Амаперида составляет всего 1%.

Амапирид зарегистрирован и с успехом применяется более чем в 25 странах мира, в том числе в Италии, Испании, Германии, Франции и др., что может свидетельствовать о его высоком качестве и эффективности. Использование Амаперида в клинической практике позволяет добиться максимально сходного с оригинальным препаратом терапевтического эффекта у больных с СД 2 типа.

Подготовил Вячеслав Килимчук

37