

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

А. В. Сабанов, С. В. Недогода

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Всемирной Организацией Здравоохранения сахарный диабет (СД) определен как эпидемия неинфекционного заболевания. Оно настолько стремительно распространяется и приобрело столь угрожающие масштабы, что поистине стало глобальной проблемой. Согласно данным Международной Диабетической Федерации, к настоящему моменту в мире насчитывается около 130 миллионов человек с СД, причем порядка 90 % из них страдают СД типа 2 (СД 2). Каждые 12–15 лет их число удваивается. По мнению экспертов к 2025 году их число может достигнуть более 300 миллионов. Такая же тенденция характерна и для Российской Федерации, где проживает порядка 8 миллионов больных с сахарным диабетом и их число прогрессивно увеличивается. Это связано, прежде всего, с ростом популяции, старения населения, урбанизации, малоподвижного образа жизни и пищевыми пристрастиями, предполагающими увеличение потребления животных жиров и легкоусвояемых углеводов [1].

Особый драматизм и высокая социальная значимость этой проблемы заключается не только в широкой распространенности СД, но и обусловлена ранней инвалидизацией и высокой смертностью от различного рода осложнений, прежде всего сердечно-сосудистой природы. По данным многочисленных исследований, показатели смертности при СД более чем в 2 раза превышают показатели, зафиксированные у лиц аналогичных возрастных групп без диабета. Так, по данным *Whitehall Study*, смертность при СД была выше в 2,5 раза, *Paris Prospective Study* – в 2,2 раза, *Helsinki Policemen Study* – в 2,1 раза по сравнению с лицами без диабета. Поэтому в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что строгая и длительная компенсация углеводного обмена уменьшает частоту этих осложнений. Это убедительно показано в исследованиях DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*, 1993), UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*, 1998) и *Kumamoto Study*. Показана мощная корреляция между средними уровнями гликемии в ходе наблюдения и развитием и прогрессией ретино- и нефропатии [7].

Установлено, что адекватная сахароснижающая терапия снижает риск развития инфаркта миокарда на 16 %. Результаты клинических исследований согласуются с эпидемиологическими наблюдениями и указывают на то, что снижение гликемии позволяет эффективно уменьшить риск микрососудистых и нейропатических осложнений. В этой связи основной задачей лечения СД является достижение его компенсации на протяжении длительного времени, что сопряжено с большими трудностями. Прежде всего, это связано с тем, что лечение СД обычно назначается не с момента возникновения нарушения углеводного обмена, которое может быть выявлено только с помощью проведения нагрузочных тестов (пробный завтрак, глюкозотолерантный тест и др.), а лишь при появлении выраженных клинических признаков диабета, свидетельствующих о развитии сосудистых и других изменений в тканях и органах. Поэтому, несмотря на то, что арсенал практических врачей постоянно пополняется новыми эффективными лекарственными средствами (ЛС), полноценный контроль метаболических нарушений и сохранение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы остается пока недостижимой целью лечения [5].

В соответствии с современными рекомендациями, медикаментозное лечение должно быть назначено пациенту с СД 2 в том случае, если не удастся достичь хорошего или удовлетворительного уровня гликемии контролем сочетанием диеты и физических нагрузок. В этом случае возникает вопрос выбора стартовой терапии, которая в значительной степени определяется уровнем гликированного гемоглобина (*HbA1c*) – маркера хронической гликемии. Решение о начале или интенсификации лечения должно приниматься индивидуально и учитывать такие факторы, как возраст или ожидаемая продолжительность жизни пациента, риск гипогликемии и наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В значительной мере на целевой уровень *HbA1c* могут оказать влияние мотивация, приверженность к лечению, уровень образования пациента, использование других ЛС.

Принципы выбора антигипергликемических препаратов основаны на их эффективности в снижении глюкозы крови, т. е. способности достигать целевых уровней гликемии и поддерживать их в течение длительного времени, профиле безопасности, переносимости, легкости в использовании, стоимости, а также на положительных негликемических эффектах, которые могут улучшать долгосрочный прогноз.

В исследовании UKPDS три класса препаратов (препарат сульфонилмочевины, метформин и инсулин) хотя и обладали различной выраженностью антигипергликемического действия, тем не менее, в одинаковой степени снижали развитие и прогрессирование осложнений СД [15]. Именно эти группы ЛС длительное время являлись основными для лечения СД 2, причем пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), т. е. препараты сульфонилмочевины (ПСМ) или метформин назначались в качестве стартовой терапии и использовались пациентами в течение нескольких лет в виде монотерапии. В дальнейшем, в связи с постепенной утратой эффективности возникает необходимость использовать комбинацию двух и более препаратов с различным механизмом действия или же переходить на инсулинотерапию.

В настоящее время наравне с широким применением производного бигуанидов – метформина, в клинической практике используются и другие сахароснижающие препараты, такие как несульфонилмочевинные секретогоги (глиниды или меглитиниды), тиазолидиндионы (глитазоны), ингибиторы альфа-глюкозидазы, препараты инкретиномиметического действия, имитирующие действия глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – агонисты рецепторов (миметики) и аналоги ГПП-1 и ЛС, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 (ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП IV)). Эти препараты постепенно вытесняют ПСМ, но те, в свою очередь, обладая относительно невысокой стоимостью и достаточной эффективностью, подтвержденной результатами многочисленных исследований и многолетним клиническим опытом применения, нашли свое место в современных международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению СД 2. Однако в связи с отмечающийся тенденцией к некоторому ограничению роли ПСМ, возникает естественный вопрос об их месте в фармакотерапии СД 2.

Для ответа на него необходимо учитывать динамику и выраженность процессов, происходящих при развитии СД 2, их влияние на прогрессирование заболевания и его осложнений, прежде всего сердечно-сосудистых, а также сравнительную характеристику эффективности и безопасности ПСМ.

В динамике развития СД 2 происходит нарастание тощачковой и постпрандиальной гипергликемии с момента их нарушения до момента установления диагноза СД и дальнейшего его развития. При этом инсулинорезистентность сохраняется на стабильно высоком уровне, недостаточность β -клеток прогрессивно снижается, и в среднем через 10 лет от начала заболевания (но не установления диагноза) у больных СД 2 развивается абсолютный дефицит инсулина, диктующий необходимость либо постоянной стимуляции его секреции, либо заместительной инсулинотерапии. Результаты исследования *C. Weyer et al.* показали, что по итогам 5-летнего периода наблюдения развития СД 2 у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, при оценке степени нарушений инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток поджелудочной железы были выделены две группы лиц: с прогрессией и без прогрессии нарушений углеводного обмена, а также выявлена корреляция прогрессии нарушений гликемии с уровнем инсулиновой секреции. На основании этого был сделан вывод о нарастании гликемии и снижении плазменного уровня инсулина у лиц с прогрессированием заболевания [16].

При СД 2 основными причинами повышения гликемии являются периферическая инсулинорезистентность, особенно скелетных мышц, печени и жировой ткани; избыточная продукция глюкозы печенью; нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также снижение продукции инкретинов, прежде всего ГПП-1.

Выраженность тощачковой и постпрандиальной гипергликемии зависит от того, в какой степени нарушения затрагивают тот или иной из вышеназванных патофизиологических механизмов. От этого также зависят выбор сахароснижающего препарата. Выбор терапии также определяется наличием избыточной массы тела у больного. Так, у пациентов с нормальной массой тела превалирует нарушение секреции инсулина, в то время как у лиц с ожирением значительную роль играет инсулинорезистентность. Таким образом, у данной категории

больных наиболее оправданным, с патофизиологической точки зрения, является назначение препаратов, снижающих степень выраженности инсулинрезистентности при условии отсутствия признаков секреторной недостаточности поджелудочной железы.

Таким образом, приведенные сведения свидетельствуют о целесообразности использования секретогенов инсулина, в частности ПСМ, в практике лечения СД 2 [11].

История создания ПСМ начинается с 40-х годов XX века, когда при использовании сульфаниламидных антибиотиков стали отмечать их неантибактериальные эффекты. Так, в 1942 году М. Жанбон с коллегами при изучении антибактериальных сульфаниламидов было случайно обнаружено их побочное действие в виде гипогликемии. В начале 50-х годов прошлого века были проведены клинические испытания толбутамида – первого препарата из этой группы, нашедшего широкое распространение, а ко второй половине 50-х годов, ПСМ включены в большинство рекомендаций лечения СД 2 в качестве препаратов первой или второй линии, каковыми они остаются и по настоящее время. Производные сульфаниламочевина принято делить на три поколения. К первому поколению относят толбутамид, ацетогексамид, толазамид и хлорпропамид. Ко второму поколению относят глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глизоксепид, глиборнурил. К третьему – глимепирид. Необходимо отметить, что в настоящее время ПСМ 1-й генерации из-за невысокой эффективности и большой степени риска развития побочных эффектов практически не используются. Препараты второго поколения обладают более выраженным сахароснижающим действием, поэтому назначаются в значительно меньших дозах, имеют лучший профиль безопасности, реже взаимодействуют с другими ЛС. Однако для использования препаратов и этого поколения в связи с достаточно высоким риском побочных эффектов, подтвержденных результатами клинических исследований, в последнее время появился ряд значительных ограничений. Тем не менее, с учетом этих ограничений, наряду с препаратами третьей генерации они продолжают использоваться в практике.

Производные сульфаниламочевина являются секретогенами (или как их еще называют секретогонами, синтетайзерами) инсулина ока-

зывают сахароснижающий эффект за счет *панкреатического* и *внепанкреатического* действия, которые выражены у разных генераций этой группы в различной степени.

Панкреатическое действие заключается в стимуляции высвобождения инсулина и усиления его синтеза из β -клеток поджелудочной железы. Этот эффект может проявляться лишь при условии наличия в поджелудочной железе функционально активных β -клеток.

При очень схожем механизме действия каждый из ПСМ имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики и ряд дополнительных фармакологических свойств, которые необходимо учитывать, проводя лечение. Так, ПСМ имеют существенные отличия по фармакокинетическим параметрам: по скорости всасывания, метаболизму и периоду полувыведения. Метаболизм ПСМ происходит в основном в печени, выводятся они преимущественно почками (кроме гликвидона, который метаболизируется в печени и выводится с желчью), что необходимо учитывать при недостаточности этих органов [13]. Пациенты с медленной элиминацией особенно предрасположены к кумуляции ПСМ и развитию гипогликемии [10].

Сходство механизма действия производных сульфаниламочевина обусловлено их способностью связываться со специфическими рецепторами АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток. Это так называемые SUR субъединицы. Сам канал представляет собой комплекс октаметрической структуры, расположенный в липидной мембране β -клетки. Снаружи комплекса располагаются четыре регуляторные SUR субъединицы (белки с молекулярной массой 177 кДа – SUR1, а также белки, сопряженные с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, имеющими молекулярную массу 65 кДа – SUR-X), которые окружают четыре внутренних ректифицирующих Kir6.2 субъединицы. Белки субъединиц SUR1 и SUR-X взаимодействуют друг с другом и контролируют через Kir6.2 открытие и закрытие калиевых каналов. АТФ-зависимые калиевые каналы играют центральную роль в глюкозостимулированной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Секреция инсулина инициируется закрытием этих каналов и ингибированием их открытия. Субъединицы SUR1 и Kir6.2 необходимы для корректной метаболической регу-

ляции канала: АТФ, связываясь с Kir6.2, закрывает канал, а комплексы Mg^{2+} АДФ/АТФ, взаимодействуя с SUR1, приводят к открытию канала. Закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов в ответ на поступление глюкозы приводит к деполяризации клеточной мембраны. Это, в свою очередь, способствует открытию вольтажзависимых Ca^{2+} -каналов, повышению уровня цитозольного кальция и стимуляции Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза секреторных гранул, в результате которого происходит высвобождение содержимого секреторной гранулы в межклеточную жидкость и кровь. Последний этап секреции инсулина находится под контролем кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II [4].

Препараты производных сульфонилмочевины связываются с SUR рецепторами на мембране β -клетки и оказывают свой инсулинотропный эффект посредством закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, благодаря диссоциации SUR и Kir6.2 субъединиц, что, в свою очередь, приводит к деполяризации клеток. Вслед за этим, как описано выше, открываются Ca^{2+} -каналы; Ca^{2+} входит внутрь клетки, вызывая высвобождение инсулина. Таким образом обеспечивается **панкреатическое действие ПСМ**. Выраженность и продолжительность этого действия зависит от степени сродства препарата с рецепторами, скорости связывания с ними, а также скорости диссоциации. У разных ПСМ отмечаются значительные отличия описанных выше свойств, что определяет значительные отличия их фармакодинамических показателей.

Кроме этого установлено, что рецепторы SUR имеются не только на поверхности β -клеток, но и в волокнах скелетных мышц, гладкомышечных клетках, нейронах головного мозга, кардиомиоцитах. При этом в различных тканях выявлены различные изоформы рецепторов SUR, например в β -клетках – изоформа SUR1, поперечно-полосатых мышечных волокнах и миокарде – SUR2A, гладкомышечных клетках – SUR2B, нейронах головного мозга и гладкомышечных сосудистых клетках – SUR2A и SUR2. В той или иной степени ПСМ могут связываться и с этими рецепторами, обуславливая тем самым иные, неинсулинотропные эффекты [8]. В этом может проявиться как их положительное, так и негативное **внепанкреатическое** действие. Прежде всего, это

влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС), агрегационную активность тромбоцитов, антиатерогенное действие, влияние на выраженность окислительного стресса и чувствительность тканей к инсулину.

Поскольку прогрессирование СД 2 увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, оценка влияния ПСМ на ССС представляет особый первостепенный интерес.

Как известно АТФ-зависимые калиевые каналы ССС во многом определяют ее функционирование. Их открытие приводит к снижению поступления Ca^{2+} внутрь клетки, что обуславливает уменьшение последствий ишемии в миокарде, повышение коронарного кровотока за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что также приводит к снижению сосудистого тонуса и, опосредованно, к нормализации артериального давления. Кроме того, нормальное функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов обуславливает адекватное состояние проводящей системы сердца, препятствуя возникновению нарушений проведения и ритма. В этой связи, логично было предположить, что воздействие ПСМ на АТФ-зависимые калиевые каналы ССС, приводящие к их закрытию, может отразиться и на клиническом течении сердечно-сосудистых заболеваний. Это влияние было отмечено в практике и изучено во множестве клинических исследований [7].

В исследовании UGDP (*University Group Diabetes Program*) было установлено, что лечение ПСМ может повышать сердечно-сосудистую смертность. На основании результатов другого многоцентрового исследования DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) были сделаны выводы относительно достоверного снижения частоты внезапной смерти и летальности от повторного инфаркта у больных, получавших инсулиновую терапию, по сравнению с другой группой больных, которым продолжалась терапия ПСМ. Отмена же приема сульфонилмочевинных препаратов у больных с инфарктом миокарда и применение инсулинотерапии сопровождалась более выраженным и благоприятным прогнозом для таких больных. Тем не менее, результатами исследования DIGAMI-2 не доказана эффективность инсулинотерапии при развитии острого инфаркта миокарда.

Тот факт, что ПСМ как класс могут повышать кардиоваскулярную смертность у пациентов с СД типа 2, не подтвердился в исследованиях UKPDS и ADVANCE. Однако эти клинические исследования были выполнены на когортах больных СД типа 2 без острой и тяжелой сердечно-сосудистой патологии, поэтому для окончательного ответа на вопрос о наличии или отсутствии негативного влияния препаратов СМ на сердечно-сосудистый прогноз было необходимо проведение сравнительных исследований, основанных на использовании ПСМ различных поколений. Такое исследование было проведено *J. Rungby et al.*, целью которого являлось сравнение влияния «новых» (гликлазида и глимепирида) и «старых» (глибенкламида, глипизиды и толбутамида) препаратов СМ. Конечными точками для оценки были определены риск развития инфаркта миокарда и смертельные исходы инфаркта миокарда в течение 30 дней после госпитализации. Результаты исследования показали, что риск инфаркта миокарда был максимальным у лиц, получавших лечение «старыми» ПСМ и инсулином, а минимальным – у лиц, принимавших «новые» ПСМ. При проведении сравнения между влиянием двух «новых» ПСМ (гликлазида и глимепирида) различия в частоте регистрации инфарктов миокарда не выявлены. Полученные результаты позволили сделать вывод об отсутствии негативного влияния «новых» ПСМ и целесообразности преимущественного их использования при наличии сердечно-сосудистой патологии при СД типа 2.

Необходимо отметить результаты исследований, доказывающие антиаритмический эффект глибенкламида и глимепирида, подтвержденный как в экспериментах, так и в клинической практике. В исследовании MONICA (*Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) показано, что на фоне приема глибенкламида отмечалось снижение риска желудочковых фибрилляций при остром инфаркте миокарда.

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют о возможности применения ПСМ в качестве сахароснижающей терапии при сочетании СД типа 2 и сердечно-сосудистой патологии.

Положительное внепанкреатическое действие ПСМ также может проявляться в угнетении повышенной агрегационной активности тромбоцитов, которая является одним из важных звеньев в патогенезе диабетических микроан-

гиопатий. Установлено, что некоторые ПСМ, в частности глимепирид, позитивно влияют на ключевые факторы процессов активации и агрегации тромбоцитов (путем ингибирования ЦОГ), которые индуцируются тромбином, что приводит к угнетению агрегации тромбоцитов [7]. Это снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД.

Глимепирид также оказывает некоторое антиатерогенное действие, что выражается в снижении уровня малонового альдегида в крови и ведет к снижению перекисного окисления липидов [1]. Применение этого препарата приводит к повышению уровня эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что снижает выраженность окислительного стресса.

Отмечено также, что внепанкреатическое действие ПСМ может проявляться в увеличении плотности рецепторов инсулина на моноцитах, эритроцитах и липоцитах, а также в снижении резистентности периферических тканей к инсулину. Так *J. E. Pessin et al.* (1999) показали, что применение глимепирида активирует транслокацию клеточных транспортеров глюкозы ГЛЮТ-4 и в меньшей степени ГЛЮТ-2. Кроме того, глимепирид вызывает дефосфорилирование ГЛЮТ-4, что является условием стимуляции ключевых ферментов липогенеза (глицерин-3-фосфатацилтрансфераза) и гликогенеза (гликогенсинтетаза), т. е. увеличивает синтез жира и гликогена в жировой и мышечной тканях (инсулиномиметический эффект), усиливает эффекты инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями (повышение чувствительности тканей к инсулину). Глимепирид, как и глибенкламид, повышает коэффициент активности гликогенсинтазы до 45–50 % от максимального эффекта инсулина (*A. Haupt и соавт.*, 2002). Также у сульфанилмочевинных производных выявлена способность подавлять глюконеогенез в печени. Все эти эффекты, вероятно, обусловлено снижением проявления феномена токсичности глюкозы, благодаря адекватной секреции инсулина под влиянием препаратов. Таким образом, панкреатическое и внепанкреатическое действие ПСМ оказываются взаимосвязанными [2].

С механизмом действия ПСМ оказываются связанными и их побочные эффекты, к основным из которых относятся гипогликемия, увеличение массы тела и развитие резистентности.

Главным побочным эффектом этих препаратов является гипогликемия, которая может быть продолжительной и жизнеугрожающей. Однако подобные эпизоды, требующие медицинской помощи для купирования комы и судорог, происходят редко. Тяжелые гипогликемические состояния на фоне лечения ПСМ относительно чаще развиваются у пожилых пациентов [12]. Из применяемых в настоящее время ПСМ наиболее значительный риск развития гипогликемии отмечается при использовании глибенкламида по сравнению с другими ПСМ (гликлазид, глипизид, гликвидон и глимепирид), и, в частности, с их лекарственными формами с пролонгированным высвобождением. Сравнительная оценка эффективности действия и профиля безопасности использования наиболее широко распространенных ПСМ глимепирида и гликлазида было проведено в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании GUIDE – *Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus gliclapiide*. Его результаты показали равноценную выраженность сахароснижающего действия исследуемых препаратов, обеспечивающую рациональный гликемический контроль независимо от исходного лечения. В то же время, зарегистрировано снижение частоты гипогликемических реакций при использовании гликлазида [14].

Как было описано выше, ПСМ способствуют увеличению синтеза жира и гликогена в жировой и мышечной тканях. Соответственно это приводит к увеличению жировой ткани, тем самым вызывает прибавку веса. После начала лечения ПСМ через 3–5 лет вес пациентов увеличивается в среднем на 2 кг. Прибавка веса усугубляет инсулинорезистентность, а, следовательно, ухудшает клиническое течение и прогноз СД.

Результаты исследования UKPDS показали, что через 3 года от начала лечения только у 50 % больных на фоне терапии диетой и монотерапии ПССП достигается уровень *HbA1c* менее 7 %, а спустя 9 лет только 25 % достигают этой цели. Таким образом, ПСМ, как и большинство других препаратов, способны вызвать резистентность [3].

Первичная резистентность развивается в том случае, когда отсутствие ожидаемого сахароснижающего эффекта наблюдается с первых дней лечения, несмотря на смену пре-

паратов и увеличение суточной дозы до максимально возможной. Первичной резистентность к ПСМ наблюдается у 5 % впервые диагностированных больных. Как правило, она обусловлена снижением остаточной секреции собственного инсулина и диктует необходимость перевода пациентов на инсулинотерапию.

Вторичная резистентность к ПСМ обычно развивается через несколько лет от начала лечения. Возникает в ответ на снижение чувствительности глюкорцепторов β -клеток к глюкозе. У части больных назначение инсулинотерапии на небольшой срок восстанавливает чувствительность глюкорцепторов и позволяет вновь вернуться к пероральной сахароснижающей терапии. Вторичная резистентность к ПСМ может быть вызвана обострением сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, заболеваний почек, печени, легких. После купирования этих состояний эффективность ПСМ может восстановиться. В ряде случаев имеет место не истинная вторичная резистентность к ПСМ, а ухудшение их эффекта вследствие несоблюдения диеты [12].

Все перечисленное позволяет констатировать некую общность эффектов ПСМ, однако существуют и определенные отличия. Доказано, что различные производные сульфонилмочевины связываются с различными участками трансмембранных доменов: глибенкламид – с участком 1–5, толбутамид – 12–17. При этом глибенкламид вызывает конформационные изменения и в участках домена 12–17. Результатом такого связывания является закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов, что может проявиться как в панкреатическом, так и во внепанкреатическом действии. Наиболее выраженное закрытие АТФ-зависимых калиевых отмечается при использовании толбутамида. Причем их длительное и стойкое закрытие вызывает развитие клинически значимых эпизодов гипогликемии, которые могут продолжаться длительно. Подтверждение этого факта результатами клинических исследований привело к ограничению применения толбутамида, как и многих других ПСМ, использование которых способно вызвать выраженную гипогликемию.

Необходимость достижения адекватного уровня гликемии была продемонстрирована результатами ряда клинических исследований. В исследовании ACCORD (*Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes) сравнивалось влияние интенсивной гипогликемической терапии (целевой уровень $HbA1c < 6,0 \%$) и стандартного лечения (целевой уровень $HbA1c < 7,9 \%$) на риск сердечно-сосудистых событий. Исследование было прекращено досрочно из-за значительного увеличения сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного лечения. В двух других исследованиях – ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Trial*) и VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) – повышения общей и сердечно-сосудистой смертности отмечено не было. Однако ни в одном из этих исследований не было доказано благоприятного влияния интенсивного гликемического контроля на сердечно-сосудистые конечные точки [9].

Чем выше аффинитет и устойчивее связь со специфическими рецепторами, тем выше риск развития гипогликемии. Но низкий аффинитет приводит к развитию нежелательных внепанкреатических эффектов из-за наличия аналогичных рецепторов в периферических тканях [8]. Поэтому адекватность достижения уровня гликемии и скорость его достижения зависит не только от степени аффинитета, но и от скорости связывания с рецептором и отщепления от него, т. е. константы скорости ассоциации и диссоциации. Это очевидно на примере глимепирида. В отличие от других ПСМ, которые имеют аффинитет к комплексам SUR с молекулярной массой более 140 кДа, т. е. к большинству из панкреатических и внепанкреатических рецепторов, глимепирид связывается с SUR-X рецепторами, молекулярная масса которых 65 кДа. Этим, вероятно, обусловлены некоторые отличия в его действии по отношению к другим ПСМ. Так *G. Muller et al.*, 1994 было показано, что константы скорости ассоциации у глимепирида в 2,2–3 раза, а скорости диссоциации — в 8–10 раз выше, чем у глибенкламида. Эти данные свидетельствуют о том, что сродство глимепирида к рецептору сульфонилмочевины в 2–3 раза ниже, чем у глибенкламида. Иными словами, глимепирид гораздо быстрее и соответственно чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем другие ПСМ. Это обеспечивает не только быструю продукцию инсулина во время приема пищи, но и защиту β -клеток от преждевременного ис-

тощения и в меньшей степени развивается вторичная резистентность. Кроме того, имелась теоретическая предпосылка считать, что краткосрочное взаимодействие с рецептором и меньшее количество инсулина, выделяемое под воздействием глимепирида, способно также предотвратить развитие гипогликемии. Однако как показало описанное выше исследование GUIDE, использование гликлазида в этом отношении оказалось более предпочтительным. Глибенкламид является еще менее предпочтительным.

Тем не менее, гликлазид, гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон, глипизид, глипизид GITS и глибенкламид включены в современные рекомендации по лечению СД типа 2. Приблизительно 70 % больных СД типа 2 в Европе получают ПСМ в качестве монотерапии. Тем не менее, при использовании указанных препаратов отмечаются определенные особенности. Некоторые из них уже были описаны выше. Прежде всего наличие позитивных внепанкреатических эффектов, в первую очередь, у глимепирида [6]. Кроме того, этот препарат обладает выраженным сахароснижающим действием при меньшем, по сравнению с другими ПСМ, уровне секретируемого инсулина, что вероятно, необходимо учитывать при терапии пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Однако необходимо учитывать и риск развития нежелательных явлений, таких, как гипогликемия, о выраженности которой при использовании различных препаратов уже было сказано выше.

Перечисленные особенности нашли отражение в международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению СД типа 2, в соответствии с которыми схема выбора стартовой сахароснижающей терапии (1-й этап) и ее интенсификация (2-й и 3-й этапы) зависят от исходного уровня $HbA1c$ и изменения его уровня в ходе лечения. Так стратификация терапевтической тактики при исходном уровне $HbA1c$ 6,5–7,5 предполагает, что препаратами первого ряда являются метформин, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4. Производные сульфонилмочевины не являются средствами первого ряда. Вместе с глинидами, тиазолидиндионами и ингибиторами альфа-глюкозидазы они рассматриваются в качестве альтернативных препаратов для стартовой терапии. Серьезным ограничением применения

ПСМ является риск развития гипогликемий и прибавка массы тела. Поэтому назначение этих препаратов при данном уровне *HbA1c* оправданно только при отсутствии избыточной массы тела или ожирения (что свидетельствует в пользу сниженной секреции инсулина у конкретного пациента), при наличии непереносимости или противопоказаний к применению препаратов первого ряда. Из ПСМ предпочтительно назначение гликлазида МВ или глимепирида. Препарат глибенкламид не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку ассоциирован с наиболее высоким риском гипогликемий. На 2-м и 3-м этапе терапии при исходном уровне *HbA1c* 6,5–7,5 ПСМ используются в комбинации с метформином, другими ПССП и/или инсулином. Стратификация терапевтической тактики при исходном уровне *HbA1c* 7,6–9,0 % предполагает использование ПСМ в подобных комбинациях, начиная со старта терапии и далее. У больных с выраженной декомпенсацией углеводного обмена (при значениях *HbA1c* более 8,5 %) предпочтение отдается комбинации метформина с ПСМ или с инсулином. При недостаточной эффективности показано использование комбинации трех препаратов

(с включением ПСМ). Аналогичные комбинации могут применяться у пациентов с исходным уровнем *HbA1c* > 9,0 % в случае достижения у них в течение 6 первых месяцев лечения при проведении стартовой инсулинотерапии индивидуальных целей гликемического контроля или снижения уровня *HbA1c* более чем на 1,5 %.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о возможности применения ПСМ в качестве сахароснижающей терапии при СД типа 2, а также при его сочетании с сердечно-сосудистой патологией. В последнем случае предпочтение отдается не препаратам инсулина и бигуанидам, а производным сульфонилмочевины, которые обеспечивают адекватный гликемический контроль с невысоким риском гипогликемических реакций и отсутствием негативных влияний на ССС. Тем не менее, выбор конкретного ПСМ, его доза и возможность комбинации с их другими сахароснижающими ЛС, должны быть определены в соответствии с индивидуальными целями лечения СД типа 2, с учетом возраста пациента, наличия у него осложнений, степени риска гипогликемий и стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня метаболического контроля.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / =Под редакцией И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – Москва. – 2009. – 103 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Медицинское информационное агентство. – Москва. – 2006. – 344 с.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману / Под общей редакцией А. Г. Гильмана. Пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 1646 с.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под редакцией Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепашина, В. И. Петрова. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
5. Клинические рекомендации. Кардиология / Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 640 с.
6. Мкртумян А. М. Оптимизация лечения сахарного диабета типа 2: комбинированная терапия фиксированной дозой Амарила® и метформина (Амарил® М) // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2011. – № 2 – С. 3–9.
7. Мохорт Т. В., Холодова Е. А. Препараты сульфонилмочевины: есть ли будущее? // Медицинские новости. – 2006. – № 3. – С. 11–16.
8. Bijlstra P., et al. Selective interaction of sulfonylurea derivatives with vascular and pancreatis K-ATP channels in man // *Diabetologia*. 1995. 38 (suppl. 1): A43.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulindependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*. – 1999. – V. 329. – P. 977. – 986.
10. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM // *Diabetes Care* –1992. – V. 15. – P. 737–747.
11. Guillausseau P.-J. // *Medicographia*. – 2005. – V. 27. – P. 326–330.
12. Kolterman O., Gray R., Shapiro G., et al. The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type 2 diabetic subjects // *Diabetes*. 1984. 33 (4): 346 – 354.
13. Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. Second edition / By edition of D. E. Golan, A. H. Tashjian Jr., E. J. Armstong, A. W. Armstong. – Lippincot Williams & Wilkins. – 2008. – P. 985.
14. Schmitz O., Brock B. // *Medicographia*. — 2005. – V. 27. – P. 299–306.
15. UK Prospective Diabetes Study Group/ Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998. – V. 352. – P. 837–853.
16. Weyer C., Bogardus C., Mott D. M., Pratley R. E. // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V. 104. – P. 787.

