



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Глибенкламид: эффективная терапия сахарного диабета

С.В. Подачина

Адрес для переписки: Светлана Васильевна Подачина, svetlo-vodoley@mail.ru

*В статье подробно описаны механизмы развития сахарного диабета (СД) 2 типа: инсулинорезистентность и снижение функции бета-клеток поджелудочной железы, а также мишени для действия пероральных сахароснижающих препаратов. Исходя из патогенеза заболевания и многолетнего опыта применения сахароснижающих препаратов, «золотым стандартом» в лечении СД 2 типа считается глибенкламид, который обладает наиболее выраженным сахароснижающим действием и самой высокой степенью аффинности к рецепторам бета-клеток по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины. В последние годы в арсенале врачей появилась новая, высокоэффективная микронизированная форма глибенкламида (Манинил® 1,75 и 3,5 мг), которая имеет практически 100%-ную биодоступность и пик сахароснижающего действия, совпадающий с постабсорбционной гипергликемией, что обеспечивает значительное снижение риска гипогликемических состояний.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинорезистентность, функция бета-клеток, глибенкламид, сульфонилмочевина

## Роль бета-клеток в развитии сахарного диабета

В 1995 г. были опубликованы результаты Британского проспективного исследования сахарного диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), проводившегося в течение 6 лет. Пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа была назначена терапия разными сахароснижающими препаратами с целью достижения удовлетворительного гликемического контроля для предотвращения или уменьшения выраженности осложнений диабета [1]. В отчете помимо результатов, касающихся снижения распространенности осложнений, были данные, которые оказали существенное влияние на понимание патофизиологии СД 2 типа. Исследование UKPDS с помощью индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment – оценка гомеостатической модели) – суррогатной оцен-

ки функции бета-клеток на основе измерений гликемии натощак и концентрации инсулина в крови натощак – впервые показало значительное снижение функции бета-клеток уже к моменту постановки диагноза СД 2 типа [2]. Измерив индекс НОМА, исследователи пришли к следующему выводу: секреция инсулина у больных СД 2 типа постепенно угасает в отличие от таковой у пациентов без СД или пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Было также показано, что на фоне лечения СД через некоторое время возникает необходимость интенсификации терапии. Все вышесказанное позволило сделать вывод о постепенном нарастании гипергликемии, связанном со снижением функции бета-клеток.

Индекс НОМА также использовался для оценки изменений функции бета-клеток у пациентов с СД 2 типа в исследовании исхо-

дов сахарного диабета в динамике (A Diabetes Outcome Progression Trial – ADOPT) [3, 4]. Пациентам проводилась монотерапия росиглитазоном, метформином или глибенкламидом. Основным выводом исследования ADOPT заключался в следующем: несмотря на то что пациенты длительно получали указанные препараты, это не предотвратило снижение функции бета-клеток. Данные исследования ADOPT согласуются с результатами исследования UKPDS: если в начале лечения отмечалось улучшение гликемического контроля, то в дальнейшем уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в крови постепенно увеличивался и возникала необходимость интенсификации терапии.

Снижение функции бета-клеток только один обязательный фактор, участвующий в патогенезе



СД 2 типа. Вторым обязательным фактором является инсулинорезистентность. Соотношение этих факторов патогенеза СД 2 типа различно как в отдельных популяциях, так и у конкретных больных одной популяции. До конца не удается определить, какой из них первичный. Например, у индейцев племени пима инсулинорезистентность предшествует развитию СД. Так, в результате проведения глюкозотолерантного теста при нормальных показателях глюкозы у них уже была выявлена гиперинсулинемия [5]. Однако у родственников пациентов с СД 2 типа отмечается повышение уровня инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, что явно свидетельствует об имеющейся сниженной чувствительности к инсулину тканей печени и скелетных мышц. Из сказанного следует, что инсулинорезистентность – своего рода экзамен для бета-клеток. Из-за неспособности бета-клеток преодолеть растущую инсулинорезистентность и развиваются проявления СД 2 типа.

Интересные данные приведены в статье G.M. Reaven (2009) [4], в которой доказательно опровергается возможность использования индекса НОМА для оценки функции бета-клеток у больных СД, так как ставится под сомнение предположение о том, что концентрация глюкозы в плазме в определенный момент времени является единственным фактором, от которого зависит уровень инсулина плазмы. Это согласуется с данными о том, как по-разному откликается бета-клетка выработкой инсулина на пероральную нагрузку глюкозой (75 г) у 100 здоровых добровольцев (рис. 1) [2, 6]. Таким образом, функциональные возможности бета-клеток индивидуальны и зависят от степени инсулинорезистентности.

### Причины дисфункции бета-клеток

Дисфункция бета-клеток является результатом действия нескольких факторов. Первый фактор – *липотоксичность*.

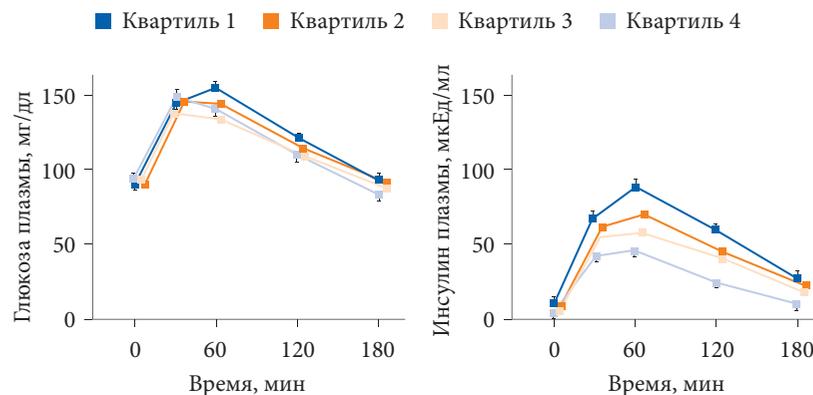


Рис. 1. Концентрация глюкозы и инсулина в плазме крови после нагрузки глюкозой (75 г) у здоровых добровольцев

Очень часто у больных СД наблюдается абдоминальный тип ожирения, который нередко сопровождается дислипидемией, сердечно-сосудистыми нарушениями, артериальной гипертензией. При абдоминальном типе ожирения в крови повышается уровень андрогенов (у женщин) и кортизола при снижении уровня секс-стероидсвязывающего глобулина. В абдоминальных жировых клетках скорость липолиза значительно выше, чем в подкожных адипоцитах, и свободные жирные кислоты (СЖК), которые высвобождаются при липолизе, по системе воротной вены с избытком поступают в печень. В результате повышается синтез липопротеинов и активируются процессы атерогенеза [7].

Свободные жирные кислоты оказывают ингибирующее влияние на окисление глюкозы (цикл Рэндалла) и участвуют в поддержании и усилении состояния инсулинорезистентности. Так, инфузия липидов здоровым добровольцам привела в течение 48 часов к инсулинорезистентности, хронической гипергликемии, которая сопровождалась гиперинсулинемией [7, 8, 9, 10]. В исследовании крыс с диабетом и ожирением (Zucker diabetic fatty rat) показано, что значительное повышение в плазме крови концентрации жирных кислот и триглицеридов в преддиабетический период сочетается с резким увеличением содержания триглицеридов в бета-клетках островков поджелудочной железы.

Такое влияние триглицеридов на бета-клетки названо липотоксичностью [11]. Интересно, что диета с ограничением жиров, назначенная указанным животным, снижает гиперлипидемию, гипертриглицеридемию и накопление липидов в островках поджелудочной железы, что в конечном итоге приводит к улучшению функции бета-клеток. Липотоксичность, или длительное влияние повышенных концентраций СЖК на работу бета-клеток, опосредуется нарушением регуляции индуцируемой NO-синтазы и повышенным образованием NO, а также усилением процессов оксидации и цитотоксичности. Кроме того, аккумуляция жирных кислот в бета-клетках приводит к ускорению их апоптоза [12]. В итоге снижаются функциональные свойства бета-клеток, что и наблюдается при СД 2 типа.

Второй фактор – *глюкозотоксичность*. Высокий уровень глюкозы оказывает токсическое действие на все ткани, особенно на нервную ткань и эндотелий. Механизмы патологического влияния глюкозы на клетку хорошо изучены – это и избыточная продукция свободнорадикальных соединений, и процессы гликирования, и высокая активность протеинкиназы С [13].

При СД 2 типа нарушается пульсовая секреция инсулина, снижается или нивелируется первая фаза секреции инсулина, нарушается превращение проинсулина в инсулин. В результате у больных увеличивается количество проинсулина

эндокринология



в крови. Гипергликемия снижает секреторную функцию бета-клеток и значительно уменьшает способность оставшихся бета-клеток отвечать на стимуляцию секрецией инсулина. Однако нарушения секреции инсулина полностью обратимы при нормализации уровня глюкозы крови [14].

Нужно также упомянуть о роли амилина и его влиянии на функцию бета-клеток. Исследования показали, что амилин выполняет регуляторную роль в секреции инсулина. Повышенный синтез внутриклеточного амилина (амилоида), наблюдаемый при СД 2 типа, приводит к гибели бета-клеток посредством апоптоза или некроза, а отложение амилина как раз и отражает эти процессы [15].

### Современная концепция лечения сахарного диабета

Лечение больных СД направлено прежде всего на достижение компенсации углеводного обмена, поэтому должно включать диету, физические нагрузки, прием лекарственных препаратов, обучение больного и самоконтроль [8, 11, 16].

В последние годы подход к достижению компенсации СД изменился. Если раньше российские врачи несмотря ни на что стремились к нормальным показателям глюкозы крови и HbA<sub>1c</sub>, то сейчас, прежде чем начать лечение, они оценивают возраст пациента, возможность развития гипогликемических состояний, степень выраженности осложнений СД и проверяют наличие сопутствующих заболеваний (рис. 2) [17].

Поскольку при СД 2 типа нарушение углеводного обмена сочетается с выраженными изменениями липидного обмена, при рассмотрении вариантов компенсации метаболических нарушений следует учитывать и его показатели.

Адекватность терапии СД остается на сегодняшний день чрезвычайно актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым механизмом многих патогенетических процессов, способствующих развитию сосудистых осложнений, а строгой компенсацией диабета в течение длительного времени удастся предотвратить развитие поздних осложнений заболевания.

### Препараты первого выбора

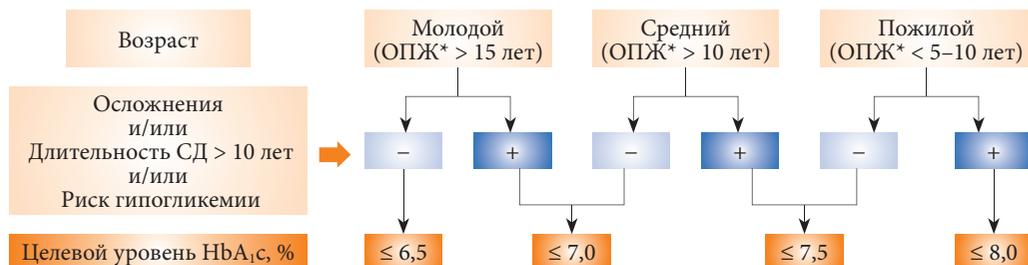
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) представляют одну из основных групп лекарств, применяемых для лечения СД 2 типа. Они относятся к секретогенам инсулина, и их основное сахароснижающее действие связано со стимуляцией образования и высвобождения инсулина из бета-клеток. Эти препараты связываются с соответствующими рецепторами, локализованными на мембранах бета-клеток, изменяя активность К-аденозинтрифосфатазы, и таким образом способствуют закрытию К-каналов. В итоге в клетке изменяется отношение аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат (АТФ/АДФ), что приводит к деполяризации клеточной мембраны и открытию Са-каналов. Повышение уровня Са в цитоплазме бета-клеток способствует экзоцитозу секреторных гранул и выбросу инсулина из клетки.

Все ПСМ имеют недостатки, поэтому в ряде случаев с помощью терапии препаратами этого класса не удастся добиться стойкой компенсации диабета и нормализации показателей углеводного обмена. Например, пик действия любого ПСМ и постабсорбционное повышение уровня гликемии не совпадают по времени. Это приводит, с одной стороны, к недостаточному снижению уровня глюкозы в крови, а с другой – к развитию гипогликемии в следующие после приема пищи часы. Кроме того, длительное применение ПСМ истощает функции бета-клеток островков Лангерганса, что в свою очередь ухудшает компенсацию СД.

Указанные нежелательные эффекты стимулировали работу ученых по созданию группы ПСМ с качественно новыми фармакокинетическими свойствами, появившимися благодаря микронизированной форме препарата. Например, микронизированная форма глибенкламида (1,75 и 3,5 мг) имеет почти 100%-ную биодоступность и практически совпадающий с постабсорбционной гипергликемией пик сахароснижающего эффекта.

Глибенкламид обладает наиболее выраженным сахароснижающим действием среди всей группы ПСМ и в этой связи по праву считается «золотым стандартом». У глибенкламида самая высокая степень аффинности к рецепторам бета-клеток по сравнению с другими ПСМ. И все синтезированные до настоящего времени сахароснижающие препараты по эффективности действия на доклинических и клинических стадиях исследований сравнивают по силе сахароснижающего действия именно с глибенкламидом [3].

Изучение молекулярных механизмов действия ПСМ позволило обнаружить различные белковые и сигнальные молекулы, участвующие в процессах высвобождения инсулина бета-клеткой. АТФ-чувствительные каналы представляют собой два белка – рецептор 1 к сульфонилмочевине (SUR1) и трансмембранный специфический белок KIR6.2, ко-



\* Ожидаемая продолжительность жизни.

Рис. 2. Выбор целевого уровня HbA<sub>1c</sub> у больных СД 2 типа



торые экспрессируются вместе. Клонированы три изоформы рецептора: SUR1 – высокоаффинный рецептор и SUR2 и SUR3 – низкоаффинные рецепторы. К-каналы разных тканей состоят из разных субъединиц. Так, в бета-клетках островков поджелудочной железы они представлены трансмембранным комплексом SUR1/KIR6.2, в сердечной мышце – SUR2/KIR6.2, в гладкомышечных клетках сосудов – SUR2B/KIR6.1. Следовательно, разные ПСМ способны связываться с разными субъединицами (SUR1, SUR2, SUR3) и имеют разную степень аффинности [18]. Ключом к пониманию механизмов действия ПСМ явились исследования, в которых было показано, что ПСМ комплексируются с определенными участками трансмембранных комплексов. При взаимодействии ПСМ с комплексом внутри него происходят конформационные перемещения и нарушается взаимодействие определенных участков, что приводит к закрытию К-каналов. Данный механизм требует интактности всех компонентов комплекса. Таким образом, связывание глибенкламида с SUR1 определенно вызывает скрытое уменьшение прочности комплекса SUR1/KIR6.2.

Секретция инсулина возможна при открытом (хотя бы частично) трансмембранном специфическом белке KIR6.2. Если пациенты имеют мутации гена KIR6.2 в островках поджелудочной железы, что обуславливает слабую связь с SUR1, развивается гиперинсулинемия [19]. Наличие мутаций определенных генов может объяснять гетерогенное течение СД 2 типа и неудовлетворительный ответ или истощение бета-клеток на применение ПСМ [20]. И наоборот, определенные мутации генов трансмембранного комплекса объясняют удовлетворительный или неудовлетворительный ответ пациентов на лечение глибенкламидом.

Генетические исследования «поломок» трансмембранных белков свидетельствуют о том, что ПСМ могут корректировать некоторые

из них. К сожалению, в рутинной практике пока нет возможности проводить генетическое типирование больных СД 2 типа, ведь по его результатам стало бы гораздо легче подбирать терапию ПСМ. Но мы надеемся, что в ближайшем будущем такая возможность появится.

### Манинил

Наиболее эффективным препаратом группы ПСМ является глибенкламид (Манинил®, Берлин Хеми/А. Менарини). Манинил® применяется для лечения СД уже более 50 лет, а в нашей стране – более 30 лет.

Препарат выпускается в таблетках по 5, 3,5 и 1,75 мг. Последние две дозировки представляют микро- и низкодозированную форму препарата с почти 100%-ной биодоступностью, что позволяет создать достаточную концентрацию вещества в крови и выраженный сахароснижающий эффект. Суточная доза глибенкламида – 14–20 мг. Микро- и низкодозированные формы препарата принимаются за 5–7 минут до еды. Пик действия Манинилла® совпадает с постабсорбционной гипергликемией, поэтому опасность гипогликемических состояний минимальна.

Биологический период полураспада составляет 5 часов, длительность гипогликемического действия – около 24 часов. Трансформация глибенкламида происходит в печени путем образования двух метаболитов, обладающих лишь незначительной сахароснижающей активностью. Один из метаболитов экскретируется с мочой, другой – через желудочно-кишечный тракт.

На сегодняшний день Манинил® остается наиболее востребованным среди всех ПСМ. Это показало анкетирование врачей, проведенное сотрудниками компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» практически во всех регионах России. Большинство респондентов (65,4%) начинают лечение с минимальной дозы (1,75 мг), ожидая более выраженный сахароснижающий эффект от приема данного

препарата, чем от приема других ПСМ. В качестве показателя к назначению Манинилла® врачи называют гликемию – как тощаковую, так и постпрандиальную. Гипогликемические состояния, которые отмечают при приеме Манинилла®, большинство врачей (70%) связывают с неправильным титрованием дозы и неинформированностью больных о необходимости приема пищи после приема препарата.

*Пример из клинической практики.* Две пациентки принимают препарат Манинил® в течение многих лет. Одной пациентке 72 года, страдает СД 2 типа с 64 лет и имеет ожирение абдоминального типа (индекс массы тела (ИМТ) 32,8 кг/м<sup>2</sup>). В начале заболевания был назначен метформин. В связи с диспепсическими явлениями препарат отменили и назначили Манинил® в дозе 1,75 мг по 1/2 таблетки 2 раза в день. Уровень глюкозы в течение короткого времени нормализовался – натощак до 6,0 ммоль/л, в течение дня до 8–9 ммоль/л – и остается таким уже 8 лет при неизменных ИМТ и дозе препарата. Его отмена привела к повышению гликемии. Другая пациентка болевает СД 2 типа с 52 лет (также на фоне ожирения, ИМТ 33,6 кг/м<sup>2</sup>), получает терапию Манинилом в дозе 1,75 мг 2 раза в день около 7 лет. Показатели гликемии у больной в пределах нормы. Перевод на сахароснижающие препараты других групп приводит к декомпенсации углеводного обмена.

Без сомнения, эти пациентки имеют сходные патологические нарушения функционирования бета-клеток, которые на момент обследования полностью компенсируются препаратом Манинил®.

### Вывод

При назначении ПСМ необходимо знать о фармакокинетике и фармакодинамике всех препаратов этой группы. Врач-эндокринолог, подбирая ПСМ, должен взвесить все за и против: оценить длительность СД, динамику массы тела, тяжесть течения, функцию почек, опасность гипогликемических со-

эндокринология



стояний и возможность осложне- ний – и только потом назначить препарат больному.

В последние годы в арсенале вра- чей появилась новая, высокоэф-

фективная микронизированная форма глибенкламида (Манинил® 1,75 и 3,5 мг), которая имеет прак- тически 100%-ную биодоступ- ность и пик сахароснижающего

действия, совпадающий с постаб- сорбционной гипергликемией, что обеспечивает значительное сни- жение риска гипогликемических состояний. ☼

## Литература

1. U.K. prospective diabetes study group 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. Vol. 44. № 11. P. 1249–1258.
2. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985. Vol. 28. № 7. P. 412–419.
3. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2427–2443.
4. Reaven G.M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2009. Vol. 6. № 2. P. 133–138.
5. Janssen R.C., Bogardus C., Takeda J. et al. Linkage analysis of acute insulin secretion with GLUT2 and glucokinase in Pima Indians and the identification of a missense mutation in GLUT2 // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. № 4. P. 558–563.
6. Rosenstock J. Improved insulin sensitivity and beta cell responsivity suggested by HOMA analysis of pioglitazone therapy // *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. Suppl. 1. P. 738.
7. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. М.: Медицина. 2002.
8. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // *Сердце*. 2004. Т. 3 № 1. С. 36–40.
9. Agren J.J., Valve R., Vidgren H. et al. Postprandial lipemic response is modified by the polymorphism at codon 54 of the fatty acid-binding protein 2 gene // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. № 10. P. 1606–1610.
10. Boden G., Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. № 3. P. 1261–1268.
11. Betteridge D.J. Lipid-lowering trials in diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001. Vol. 12. № 6. P. 619–623.
12. Dupre J. Regulation of the secretions of the pancreas // *Ann. Rev. Med.* 1970. Vol. 21. P. 299–316.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1615–1625.
14. Boden G., Cheung P., Stein T.P. et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 283. № 1. P. 12–19.
15. Chuang L.M., Lee K.C., Huang C.N. et al. Role of S20G mutation of amylin gene in insulin secretion, insulin sensitivity, and type II diabetes mellitus in Taiwanese patients // *Diabetologia*. 1998. Vol. 41. № 10. P. 1250–1251.
16. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. // Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 21. P. 2594–2602.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабе- том. Изд. 6-е. М.: Информполиграф, 2013.
18. Yamada M., Kurachi Y. The nucleotide-binding domains of sulfonylurea receptor 2A and 2B play different functional roles in nicorandil-induced activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 65. № 5. P. 1198–1207.
19. Thomas P.M., Wohlk N., Huang E. et al. Inactivation of the first nucleotide-binding fold of the sulfonylurea receptor, and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. № 3. P. 510–518.
20. Inoue H., Ferrer J., Welling C.M. et al. Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. № 6. P. 825–831.

## Glibenclamide: effective therapy for diabetes mellitus

S.V. Podachina

*Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry*

Contact person: Svetlana Vasilyevna Podachina, svetlo-vodoley@mail.ru

*The article describes in detail key mechanisms of development of type 2 diabetes mellitus (insulin resistance and impaired function of beta-cells) as well as targets for the effects of oral hypoglycemic agents. Sulphonylurea glibenclamide is characterized by maximal hypoglycemic activity and the highest beta-cell receptor affinity among sulphonylureas. Based on the pathogenesis of the disease and long-term experience with hypoglycemic drugs, glibenclamide is regarded as 'golden standard' in the therapy of type 2 diabetes mellitus. A new, highly effective dosage form containing micronized glibenclamide (Maninil® 1,75 mg and 3,5 mg) is now available. Micronized glibenclamide is characterized by almost 100% bioavailability; its peak effect coincides with post-prandial peak blood-sugar levels, thus, providing very low risk of hypoglycemic conditions.*

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, beta-cells function, sulphonylurea, glibenclamide

эндокринология