



## Место препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа

Т.В. Никонова

Адрес для переписки: Татьяна Васильевна Никонова, tatiana\_nikonova@mail.ru

*В статье рассматриваются производные сульфонилмочевины с позиций эффективности и безопасности сахароснижающей терапии. Комбинированные препараты с дополняющими друг друга механизмами действия превосходят монотерапию по эффективности, упрощают схемы антидиабетической терапии и способствуют повышению приверженности пациентов лечению. Комбинации микронизированной формы глибенкламида и метформина обладают хорошими профилями эффективности и безопасности.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, производные сульфонилмочевины, глибенкламид, комбинация глибенкламида и метформина

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из ведущих медицинских, социальных и экономических проблем, что обусловлено неуклонно возрастающей заболеваемостью, высокой частотой и тяжестью осложнений.

В настоящее время доказано, что развитие осложнений СД 2 типа в наибольшей степени связано с декомпенсацией углеводного обмена. В свою очередь это приводит к увеличению временной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности больных.

СД 2 типа характеризуется двумя основными патогенетическими дефектами: снижением чувствительности к инсулину (инсулинорезистентностью) и неадекватной секрецией инсулина. Препаратом первого ряда в большинстве принятых алгоритмов лечения СД 2 типа

по праву является метформин. Однако монотерапия метформином воздействует в основном на одно звено патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность, на некоторое время сохраняя функцию бета-клеток. Прогрессирующий характер течения диабета зачастую не позволяет на протяжении длительного периода времени поддерживать оптимальный контроль гликемии при использовании монотерапии, следовательно, возникает потребность в комбинированной терапии, чем объясняется интерес к ее различным схемам.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) занимают важное место в комплексном лечении СД 2 типа. Известно, что они стимулируют секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны

бета-клеток. При этом ПСМ оказывают сахароснижающий эффект только при сохранной секреторной функции бета-клеток. При взаимодействии ПСМ с рецепторами бета-клеток происходит закрытие  $K_{ATP}$ -каналов, что ведет к изменению мембранного потенциала, деполяризации клеточной мембраны, открытию  $Ca^{++}$ -каналов и проникновению ионов  $Ca^{++}$  в клетку. В результате повышения концентрации внутриклеточного  $Ca^{++}$  происходит сокращение миофибрилл и стимуляция секреции инсулина путем экзоцитоза.

В  $K_{ATP}$ -каналах имеются структуры, идентифицированные как мишени действия ПСМ. Это регуляторная субъединица – рецептор сульфонилмочевины SUR (sulphonylurea receptor) и порообразующая субъединица Kir6.2. Эти субъединицы стереохимически объединены в соотношении 4:4 и образуют октамерный комплекс из четырех порообразующих субъединиц и четырех регуляторных субъединиц. Фрагмент SUR представляет собой транспортную аденозинтрифосфатазу (АТФ). При его активации сигнал передается на Kir6.2, который препятствует прохождению  $K^+$  по  $K_{ATP}$ -каналу.  $K_{ATP}$ -каналы разных тканей обычно содержат одинаковую для всех субъединицу Kir6.2 и разные типы субъединицы SUR. SUR 1 образует регулируемую субъединицу в бета-клетках и некоторых видах нейронов, SUR 2A – в сердечной и скелетной мус-

кулатуре, SUR 2B – в гладкой мускулатуре. Константа сродства ПСМ к рецептору сульфонилмочевины на бета-клетках различна. Самым слабым сродством обладает ПСМ первого поколения – толбутамид, самым высоким – глибенкламид. Именно этим объясняются различия в сахароснижающей активности препаратов. Благодаря высокому сродству к рецептору бета-клетки, глибенкламид вызывает выраженную стимуляцию секреции инсулина. Кроме сульфонилмочевины, SUR 1 связывает производные бензойной кислоты, содержащие в своей структуре бензамидную группировку. Глибенкламид в своей структуре содержит и сульфониламидную, и бензамидную группировку, соответственно он соединяется с двумя связывающими местами на SUR, мощно стимулирует секрецию инсулина.

Обратной стороной максимальной сахароснижающей эффективности глибенкламида является высокий по сравнению с другими ПСМ риск гипогликемий [1]. Для глимепирида характерно взаимодействие с особой субъединицей SUR X и высокое соотношение констант диссоциации и ассоциации с SUR. Разные типы  $K_{ATP}$ -каналов проявляют разную специфичность в отношении разных ПСМ. Глибенкламид и глимепирид блокируют каналы бета-клеток и каналы кардиомиоцитов, но глимепирид обладает примерно 20%-ной активностью глибенкламида в отношении рецепторов миокарда [2], гликлазид селективно взаимодействует только с рецепторами бета-клеток. К критериям выбора сахароснижающих препаратов относятся сахароснижающая эффективность, профиль безопасности, переносимость, дополнительные экстрагликемические эффекты, удобство использования, стоимость.

Безопасность сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа является одной из наиболее широко обсуждаемых проблем. Первые сведения о негативном влиянии ПСМ на сердечно-сосудистую систему появились в начале 1970-х гг. В ходе программы UGDP (University

Group Diabetes Program – Программа исследования сахарного диабета группой университетов), включившей 1527 больных СД 2 типа, было обнаружено, что смертность от инфаркта миокарда или от cerebrovasкулярных осложнений в группе больных, получавших лечение толбутамидом, была достоверно выше, чем в других группах, получавших фенформин или инсулин (ленте) и плацебо [3]. Последующие крупные исследования, в том числе UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании) [4] и ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial – Исследование развития исходов сахарного диабета) [5], не подтвердили данные о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получавших терапию ПСМ.

Тем не менее имеющиеся сведения о безопасности отдельных представителей этого класса (глибенкламида) достаточно противоречивы. При оценке негативных сердечно-сосудистых эффектов глибенкламида рассматривается его влияние на феномен ишемического preconditionирования (ИПК) и развитие гипогликемических состояний. Установлено, что связывание глибенкламида с рецепторами миокарда способствует закрытию  $K_{ATP}^+$ -зависимых каналов, тем самым блокируя механизм ИПК [6]. Глимепирид, обладающий примерно 20%-ной активностью глибенкламида в отношении рецепторов миокарда [2], и гликлазид, селективно взаимодействующий только с рецептором бета-клеток [7], в отличие от глибенкламида не влияют на этот важный протективный механизм. Назначение глибенкламида не показано пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической почечной недостаточностью (препарат противопоказан при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), лицам с явлениями автономной нейропатии (снижением или отсутствием распознавания гипогликемий). Обсуждается влияние глибенкламида

на риск развития аритмий. Так, в некоторых работах продемонстрированы проаритмогенные эффекты глибенкламида в экспериментах на животных [8], а также в клинических условиях [9].

В других работах указывают на протективное действие препарата [10, 11]. По данным исследования, включившего 232 пациента с СД 2 типа и инфарктом миокарда и 830 пациентов без СД, наименьшая частота фибрилляции желудочков отмечалась в группе глибенкламида (1,9%) по сравнению с пациентами, получавшими терапию другими сахароснижающими препаратами (7,9%,  $p < 0,05$ ), и группой контроля без СД 2 типа (9,9%,  $p < 0,01$ ) [11]. В проведенном A.S. Gangji и соавт. (2007) метаанализе отмечено влияние глибенкламида на сердечно-сосудистые исходы. Авторы утверждают, что по сравнению с другими сахароснижающими препаратами «применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний, но не сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, смерти и повышением массы тела». В метаанализе были использованы данные 21 статьи по 20 исследованиям с периодом наблюдения от 1 месяца до 10 лет, включившим 7047 пациентов [12]. Длительное применение глибенкламида в клинической практике (с 1969 г.) характеризует его как эффективное и проверенное средство. В середине 1970-х гг. были разработаны микронизированные формы глибенкламида, характеризующиеся значительно более высокой биодоступностью (до 100%) и более быстрым достижением пика концентрации по сравнению с немикронизированными формами. Быстрое всасывание микронизированного глибенкламида согласуется во времени с постпрандиальной гликемией, что позволяет добиться более эффективного контроля уровня глюкозы после еды. Риск гипогликемических эпизодов между приемами пищи и ночью значительно снижен. Вместе с тем длительность сахароснижающего



эффекта всех форм глибенкламида составляет 24 часа.

Ежегодная премия за достижения в области фармакологии – премия Кройцфельдта – в 2010 г. была вручена микронизированной форме глибенкламида за эффективность, безопасность, долгосрочный благоприятный эффект [13].

Высокий уровень глюкозы в крови оказывает повреждающее действие на бета-клетки, блокируя секрецию инсулина. Эффективный гликемический контроль позволяет быстро снизить глюкозотоксичность, в связи с чем комбинированные препараты с дополняющими друг

друга механизмами действия, воздействующими на разные звенья патогенеза СД 2 типа, имеют значительные преимущества перед монотерапией. Кроме того, они упрощают схемы антидиабетической терапии и способствуют большей приверженности пациентов лечению. Эффективными являются комбинации глибенкламида с препаратами метформина. Таких побочных эффектов, как увеличение массы тела и гипогликемия, даже при назначении комбинированной терапии, можно избежать в большинстве случаев путем точного титрования дозы и мотивации па-

циента на соблюдение рекомендаций по питанию.

В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению СД 2 типа. Соответственно выбор целевых уровней гликемического контроля и средств их достижения должен быть индивидуальным и определяться в зависимости от исходного статуса, потребностей и рисков конкретного пациента и с учетом характеристик выбранного препарата, включая эффективность, безопасность, негликемические эффекты и фармакоэкономические преимущества. ❁

## Литература

1. Salas M., Caro J.J. Are hypoglycaemia and other adverse effects similar among sulphonylureas? // *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 2002. Vol. 21. № 4. P. 205–217.
2. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F. et al. Glimperide, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 25. P. 3111–3116.
3. Sulzburg D.S. The UGDP study // *JAMA.* 1971. Vol. 218. № 11. P. 1704–1705.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
5. 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.
6. Klepzig H., Kober G., Matter C. et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur. Heart J.* 1999. Vol. 20. № 6. P. 439–446.
7. Maddock H.L., Siedlecka S.M., Yellon D.M. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 113–119.
8. Del Valle H.F., Lascano E.C., Negroni J.A. et al. Glibenclamide effects on reperfusion-induced malignant arrhythmias and left ventricular mechanical recovery from stunning in conscious sheep // *Cardiovasc. Res.* 2001. Vol. 50. № 3. P. 474–485.
9. Zeller M., Danchin N., Simon D. et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 11. P. 4993–5002.
10. Cacciapuoti F., Spiezia R., Bianchi U. et al. Effectiveness of glibenclamide on myocardial ischemic ventricular arrhythmias in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 1991. Vol. 67. № 9. P. 843–847.
11. Lomuscio A., Vergani D., Marano L. et al. Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* 1994. Vol. 5. № 9. P. 767–771.
12. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 2. P. 389–394.
13. H.G. Creutzfeldt-Arzneimittel-Preis 2010 – Orales Antidiabetikum ausgezeichnet // *Klinikerzt.* 2010. Vol. 39. № 9. P. 423.

## Sulfonylureas for the treatment of type 2 diabetes mellitus

T.V. Nikonova

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Tatyana Vasilyevna Nikonova, tatiana\_nikonova@mail.ru

*Efficacy and safety of hypoglycemic therapy with sulfonylurea derivatives is analyzed. Combinations of agents with different mechanisms of action have superior efficacy compared to monotherapy and promote better compliance. Micronized glibenclamide and metformin combinations are characterized by good efficacy and safety profiles.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, sulfonylurea derivatives, glibenclamide, micronized glibenclamide and metformin combination