



Положительные эффекты гликлазида МВ в терапии сахарного диабета 2 типа

К. м. н. Е.В. ПЕКАРЕВА

Целью сахароснижающей терапии является достижение и поддержание нормогликемии, что снижает риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений, а также улучшает качество жизни пациентов.

В настоящее время производные сульфонилмочевины наиболее широко применяются в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что применение препарата Диабетон МВ (гликлазид МВ) защищает бета-клетки от апоптоза и ассоциируется с очень низкой частотой развития гипогликемических состояний.

Результаты проспективных клинических исследований, а также исследований по данным аутопсий показывают значительное снижение не только массы, но и функции бета-клеток в первые годы заболевания у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Основными патогенетическими звеньями СД 2 типа, как известно, являются наличие инсулинорезистентности (ИР) и развитие дисфункции бета-клеток поджелудочной железы [1–4]. Такие факторы, как гипергликемия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия, наличие амилоида в островках поджелудочной железы, являются причиной развития дисфункции бета-клеток при СД 2 типа и способствуют ее дальнейшему прогрессированию [4–7]. Генетическая предрасположенность и факторы внешней среды (гипер-

калорийная диета, сидячий образ жизни) оказывают влияние на степень развития и длительность поддержания этих патогенетических составляющих.

В развитии периферической ИР большое значение имеют дефекты инсулиновых рецепторов и патология транспортеров глюкозы. Нарушение синтеза инсулина может проявляться изменением последовательности аминокислот в молекуле инсулина и превращения проинсулина в инсулин. В обоих случаях инкретируемый инсулин будет иметь низкую аффинность к рецептору инсулина, что приведет к развитию гипергликемии. Нарушение инкреции инсулина может также являться следствием дефекта развития бета-клеток при неадекватном внутриутробном и постнатальном питании, при длительно существующей глюко-

зотоксичности. Возможны и генетические дефекты в механизме инкреции инсулина [8, 9]. На ранних стадиях заболевания ИР не сопровождается выраженной гипергликемией, поскольку бета-клетки инкретируют достаточное количество инсулина, что приводит к развитию гиперинсулинемии. Хроническая гиперинсулинемия, в свою очередь, уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях, и бета-клетки постепенно теряют способность реагировать на повышение концентрации глюкозы. Таким образом, гипергликемия развивается вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину, нарушения глюкозоиндуцированной секреции инсулина и истощения «немедленного» запаса инсулина [10, 11]. Поддержание гипергликемии уменьшает чувствительность клеток к инсулину, что усугубляет уже имеющиеся нарушения [12, 13].

В настоящее время в арсенале эндокринолога есть несколько классов сахароснижающих препаратов, а именно: бигуаниды, производные сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и инсулин. В клинической практике для лечения пациентов с СД 2 типа ши-



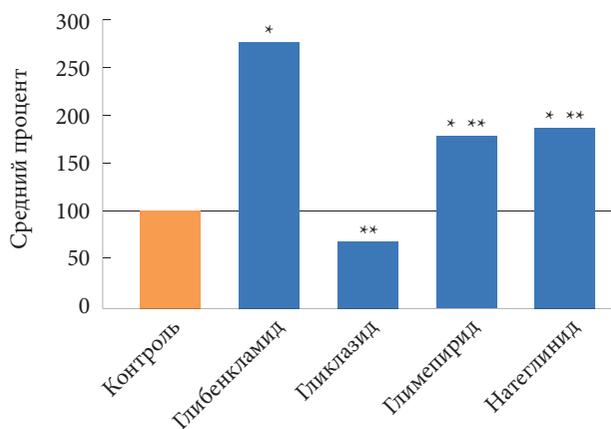
роко применяются производные сульфонилмочевины, как в монотерапии, так и в различных комбинациях, поскольку они эффективно снижают уровень глюкозы плазмы крови. Гликлазид – препарат второго поколения производных сульфонилмочевины – помимо гипогликемизирующего действия положительно влияет на микроциркуляцию, реологические свойства крови и показатели оксидативного стресса. На сегодняшний день в клинической практике в основном используется форма препарата с модифицированным высвобождением – Диабетон МВ (компания «Сервье»), – что позволяет принимать его однократно в сутки. Связывание гликлазида с рецептором сульфонилмочевины SUR1 происходит быстро и обратимо, в отличие от других производных сульфонилмочевины (например, глибенкламида), которые обладают замедленным и стойким эффектом [14–17]. В частности, степень стимуляции инкреции инсулина Диабетон МВ зависит от уровня глюкозы плазмы крови: препарат связывается с рецептором SUR1 и отделяется от него после достижения нормогликемии. Длительная стимуляция инкреции инсулина приводит к повышению риска развития гипогликемии и может способствовать прибавке массы тела, а также прогрессированию недостаточности функции бета-клеток.

У пациентов с СД 2 типа в дебюте заболевания нарушается первая фаза секреции инсулина, что проявляется в снижении пика выброса последнего. Важным следствием этого расстройства является то, что производство глюкозы в печени больше не подавляется во время приема пищи, а также отсутствует подавление секреции глюкагона. Постпрандиальная гипергликемия не успевает возвратиться к нормальному уровню до следующего приема пищи, что вызывает хроническую гипергликемию в течение дня [18]. Несмотря на сохранную вторую фазу секреции инсулина, скорректировать

гипергликемию не удается. Учитывая эти патогенетические особенности, очевидным подходом является восстановление ранней фазы секреции инсулина путем фармакологических вмешательств. К препаратам, стимулирующим раннюю фазу секреции инсулина, относятся глиниды и гликлазид. Первые оказывают наибольшее влияние на скорость секреции инсулина в течение первых 30 минут после приема пищи [19]. C-Z. Wu и соавт. провели сравнительную оценку эффективности гликлазида и репаглинида у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа [20]. Они обследовали 20 пациентов, которым провели оценку чувствительности к инсулину, глюкозе, изучили раннюю фазу секреции инсулина после 4 месяцев лечения указанными препаратами. В данном исследовании авторы не получили значимых различий в концентрации глюкозы плазмы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина, показателей артериального давления, индекса массы тела, липидного спектра крови между двумя препаратами (гликлазид, репаглинид). В другом исследовании также не было отмечено значимых различий между гликлазидом и репаглинидом в действии данных препаратов на гликемический контроль [21]. После 4-недельного лечения у пациентов обеих групп значительно улучшились показатели глюкозы плазмы натощак и после еды, увеличилась постпрандиальная концентрация инсулина ($p < 0,05$). Площадь под кривой (инсулин) увеличилась в обеих группах ($p < 0,05$), достоверных различий между группами выявлено не было. Индекс ранней фазы секреции инсулина ($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$) также увеличился в обеих группах ($p < 0,05$), особенно в группе лечения репаглинидом ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что репаглинид и гликлазид оказывают сходное влияние на гликемический контроль и общую секрецию инсулина. Хроническая гипергликемия приводит к избыточному образованию реактивных форм кислорода

Гликлазид МВ (Диабетон МВ) – препарат второго поколения производных сульфонилмочевины с модифицированным высвобождением – помимо гипогликемизирующего эффекта оказывает щадящее действие на бета-клетки, способствуя сохранению их массы и функции. Препарат положительно влияет на микроциркуляцию, реологические свойства крови и показатели оксидативного стресса.

(РФК), оксидативному стрессу и стрессу эндоплазматического ретикулаума в различных клетках. По сравнению с другими типами клеток, бета-клетки особенно чувствительны к такому повреждению, что повышает их чувствительность к апоптозу [22, 23]. Показано, что стойкое избыточное образование РФК приводит к подавлению экспрессии гена инсулина в результате дефицита факторов транскрипции [24], а также активации апоптоза бета-клеток [25]. Не следует забывать, что постоянное применение производных сульфонилмочевины у пациентов с СД 2 типа может также приводить к дисфункции и апоптозу бета-клеток. В нескольких исследованиях отмечено, что причиной апоптоза бета-клеток может явиться стойкое увеличение поступления ионов Ca^{2+} в клетку, вызванное применением производных сульфонилмочевины [26, 27]. Данные экспериментальных исследований показали: инкубация островковых клеток человека с глибенкламидом значительно снижает содержание инсулина в бета-клетках, а также приблизительно в 2 раза увеличивает их чувствительность к апоптозу, преимущественно за счет повышения концентрации РФК [28, 29]. Однако длительное использование гликлазида МВ (Диабетона МВ)



Данные представлены в виде среднего процента от контрольного значения.

* $p < 0,01$ при сравнении с контролем.

** $p < 0,01$ при сравнении с клетками MIN6, обработанными глибенкламидом.

Рис. Количественный анализ уровня апоптоза клеток, индуцированного производными сульфонилмочевины и натеглинидом

защищает панкреатические бета-клетки от апоптоза [30–32].

F. Sawada и соавт. оценили влияние различных секретогенов на апоптоз бета-клеток [32]. Авторы изучили дозозависимые эффекты глибенкламида, глимепирида, гликлазида, а также натеглинида на образование РФК и апоптоз в культуре панкреатических бета-клеток линии MIN6 и мышинных островках. В результате воздействия на бета-клетки глибенкламида, глимепирида и натеглинида отмечалось достоверное увеличение внутриклеточного синтеза РФК, которое зависело от концентрации препарата (0,1–10 мкмоль/л). Эти эффекты полностью блокировались ингибиторами никотинамидаденин-динуклеотидфосфат-[НАД(Ф)Н]-оксидазы (апоцинин) или ингибитором протеинкиназы С (кальфостин С). Воздействие этих сахароснижающих препаратов в течение 48 часов также привело к достоверному увеличению числа апоптозных клеток (рис.) [32]. Данные эффекты значительно снижались под действием апоцинина и антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина. Применение гликлазида в любых концентрациях не влияло на уровень внутриклеточного

образования РФК и число апоптозных клеток. Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид или глимепирид, но не гликлазид), а также натеглинид стимулировали образование РФК посредством зависимой от протеинкиназы С активации НАД(Ф)Н-оксидазы и, как следствие, вызывали апоптоз бета-клеток *in vitro*. Поскольку при использовании гликлазида подобных нежелательных эффектов не наблюдалось, данный препарат имеет преимущество в терапии пациентов с СД 2 типа в отношении сохранения массы функционирующих бета-клеток.

Аминоазабициклооктиловое кольцо, входящее в состав химической структуры гликлазида, обладает антиоксидантными свойствами [33, 34], что может обуславливать защитное действие Диабетона МВ в отношении бета-клеток поджелудочной железы [30, 31]. Кроме того, этот препарат защищает бета-клетки от окислительного стресса через увеличение активности супероксиддисмутазы и каталазы [15]. L. Chen и соавт. оценили влияние гликлазида на функцию эндотелия у больных с впервые выявленным СД 2 типа [16]. Пациенты получали гликлазид МВ в течение 12 недель. После лечения отмечено значительное улучшение функции эндотелия, увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников и активности супероксиддисмутазы ($p < 0,05$). Уровень малонового диальдегида и уровень окиси азота в сыворотке крови снизились после терапии гликлазидом. Эти результаты показывают, что гликлазид МВ (Диабетон МВ) улучшает функцию эндотелия у больных СД за счет своих антиоксидантных свойств. Похожие результаты получены в ходе исследования, проведенного J. Drzewoski и соавт. [17]. Ученые обследовали 24 пациента в возрасте $61,2 \pm 15,4$ года с плохо контролируемым СД 2 типа (уровень HbA1c $7,6 \pm 1,1\%$). Все пациенты в течение 12 недель получали гликлазид МВ. На фоне лечения значительно улучшились показа-

тели углеводного обмена: снизилась концентрация глюкозы плазмы натощак (с $7,6 \pm 1,4$ до $6,6 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,01$), уровень HbA1c (с $7,6 \pm 1,1$ до $6,9 \pm 0,8\%$, $p < 0,01$), а также отмечено снижение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме (с $2,5 \pm 1,8$ до $1,8 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,05$). По завершении периода наблюдения было выявлено повышение концентрации адипонектина в плазме с $6,4 \pm 3,3$ до $7,6 \pm 4,4$ мкг/мл ($p < 0,05$). Снижение концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в плазме и показателя ИР (НОМА-IR) оказалось незначительным.

Таким образом, результаты исследований последних десятилетий (как экспериментальных, так и клинических) показали, что гликлазид МВ (Диабетон МВ) оказывает щадящее действие на бета-клетки, способствуя сохранению их массы и функции, а также обладает рядом полезных экстрапанкреатических свойств. Положительное влияние гликлазида на концентрацию в крови некоторых маркеров воспаления и адипонектина может частично объяснять антиатерогенное действие Диабетона МВ. Улучшение реологических свойств крови у пациентов с СД 2 типа, наблюдаемое и у больных с уже имеющимися осложнениями, обусловлено уменьшением реактивности тромбоцитов и стимуляцией синтеза простаглицина клетками эндотелия, а также увеличением фибринолиза через тканевой активатор плазминогена. Указанные эффекты обусловлены снижением проявлений окислительного стресса [35, 36], не зависят от показателей гликемического контроля и не отмечены в отношении других производных сульфонилмочевины. Эти преимущества позволяют заключить, что на сегодняшний день Диабетон МВ является единственным представителем производных сульфонилмочевины, обладающим рядом положительных уникальных свойств, что позволяет применять его у широкого круга пациентов. 🌐