



Производные сульфонилмочевины: микронизированная форма глибенкламида – «золотой стандарт» второй линии терапии СД

К. м. н. А.Н. ОРАНСКАЯ

В статье рассматриваются патогенез и клиника сахарного диабета (СД) 2 типа. Детально описывается действие препаратов сульфонилмочевины на механизмы патогенеза заболевания. На примере микронизированной формы глибенкламида (Манинил®) показано, что данная форма секретогога является «золотым стандартом» второй линии терапии СД 2 типа и его осложнений.

По данным Международной федерации диабета [1], в настоящее время в мире насчитывается 285 млн больных сахарным диабетом (СД) в возрасте 20–79 лет, из которых 85–95% составляют пациенты с СД 2 типа. Предполагается, что к 2030 г. общее число больных СД увеличится до 438 млн человек. В Российской Федерации численность больных СД составляет около 9 млн, и только за последние 10 лет она возросла в 2 раза [2]. Анализируя данные Минздравсоцразвития России (расчет Росстата), можно констатировать: в 2000 г. СД страдали 162 тыс. человек, а в 2009 г. этот показатель увеличился до 308,6 тыс. человек [3]. В России к 2030 г., по прогнозам ВОЗ, будет 13,8 млн больных СД, однако, по оценкам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ профессора А.М. Мкртумяна, уже сейчас число больных СД в стране приближается к этому показателю [4]. Необходи-

димо отметить, что число больных СД 2 типа превышает число больных СД 1 типа, кроме того, наметилась тенденция значительного омоложения СД 2 типа – участились случаи диагностики данного заболевания у детей и подростков. По сведениям разных авторов, в ближайшее время пациенты с СД 2 типа будут составлять от 92 до 97% общего количества больных диабетом [5]. Уменьшение возраста манифестации заболевания приводит к увеличению доли лиц трудоспособного возраста среди данных пациентов. Немаловажным является вопрос о материальных затратах для лечения и поддержания работоспособности этих пациентов. В основе патогенеза СД 2 типа рассматриваются несколько «стимулирующих» друг друга процессов. Во-первых, это инсулинорезистентность, которая предшествует развитию СД 2 типа. Было проведено 5-летнее исследование по оценке естественного развития СД

у 114 человек. В результате анализа полученных данных выявлено, что прогрессирование нарушений гликемии достоверно коррелирует с уровнем инсулиновой секреции: нарастает снижение инсулиновой секреции до 27% при нарушении толерантности к глюкозе и до 78% при манифестации СД 2 типа. Действие инсулина также снижается в широком диапазоне – от 7% до 31%. В результате проведенного сравнительного анализа двух групп пациентов авторы сделали достоверный вывод о нарастании гликемии и снижении плазменного уровня инсулина при прогрессировании заболевания [6]. Необходимо обратить внимание и на то, что происходит нарастание как уровня гликемии натощак, так и постпрандиальной гипергликемии с момента выявления нарушения тощачковой гликемии до момента установления диагноза СД. Инсулинорезистентность сохраняется на стабильно высоком уровне, недостаточность бета-клеток прогрессивно увеличивается, и в среднем через 10 лет от начала заболевания (но не установления диагноза) у больных СД 2 типа развивается относительный дефицит инсулина, диктующий необходимость либо постоянной стимуляции его секреции, либо заместительной инсулинотерапии [7].

Во-вторых, постепенно развивается дисфункция бета-клеток. В норме регуляция секреции ин-



сулина осуществляется несколькими путями. Метаболический путь: секреция инсулина стимулируется глюкозой, аминокислотами, ингибируется триглицеридами, свободными жирными кислотами и кетоновыми кислотами и др. Гормональный путь: секреция инсулина стимулируется холецистокинином, глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (GIP), глюкагоноподобным пептидом (GLP-1), ингибируется адреналином, АКТГ, ТТГ, гормоном роста, пролактином, вазопрессином, кортизолом, тироксином и др. Нейротрансмиттерный путь: секреция инсулина стимулируется ацетилхолином, а ингибируется норадреналином. Секреция инсулина в течение суток происходит неравномерно, существует базальная и стимулированная – в ответ на углеводную нагрузку – секреция инсулина. В норме ранняя (быстрая) фаза секреции инсулина у здорового человека длится 3–5 минут, а при СД 2 типа она изменена или отсутствует (рис. 1). При этом происходит нарушение превращения проинсулина в инсулин, что приводит к повышению секреции проинсулина и исчезновению раннего пика секреции инсулина. Таким образом, дисфункция бета-клеток выражается в утрате ранней фазы секреции инсулина, что в свою очередь приводит к избыточной продукции инсулина в более позднее время, ухудшению контроля постпрандиальной гликемии, непродуктивной гиперинсулинемии и увеличению массы тела. Дальнейшее развитие заболевания приводит к прогрессивному снижению секреторных запасов продуцирующих инсулин клеток (примерно 5–6% в год) и усугублению количественного и качественного действия инсулина. Формируется стойкая постпрандиальная гипергликемия, которая является тем самым третьим фактором формирования патогенеза СД. Именно глюкозотоксичности отводится ведущая роль в формировании диабетических осложнений. Одной из особенностей СД 2 типа является достаточно длительное бессимптомное течение. Это приводит к низкой обращаемости пациентов

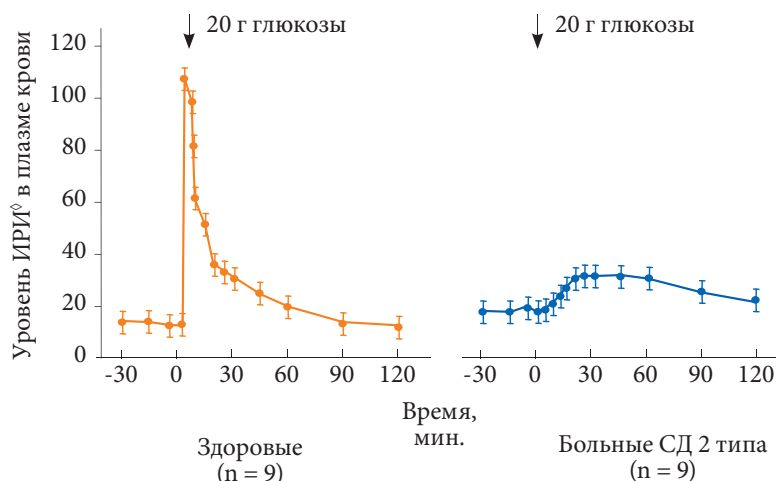


Рис. 1. Ранняя (быстрая) фаза секреции инсулина у здорового человека и у больного СД 2 типа*

♦ ИРИ – иммунореактивный инсулин.

* Адаптировано по [54].

Справка

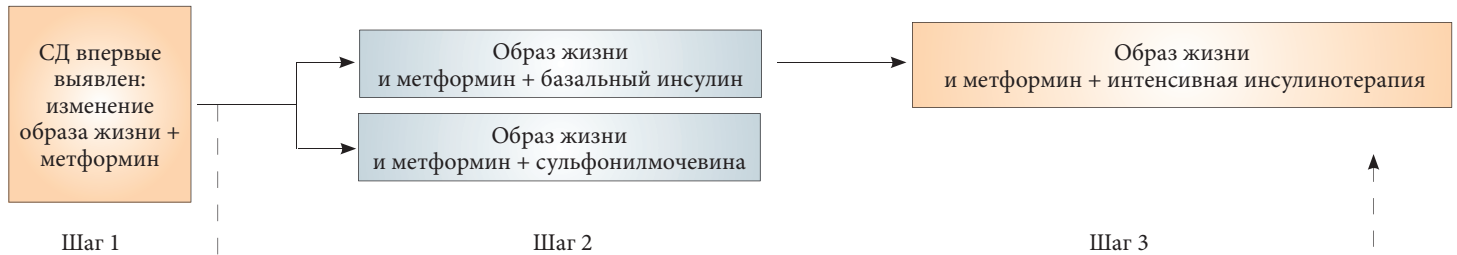
Одно из самых «древних», самых распространенных, коварных и многогранных заболеваний человечества – сахарный диабет (СД). Впервые термин «диабет» для обозначения этого заболевания употребил греческий врач Аретеус (200 год до н.э.). Клинические признаки болезни описывали египетские врачи за 1500 лет до н.э. Индийский врач Сусрат (IV в. до н.э.) первым описал различные клинические формы СД. В 1674 г. Томас Уиллис на основании вкуса мочи больных разделил диабет на сахарный и несакхарный. Через несколько столетий были выделены «островки Лангерганса», доказана эндокринная функция поджелудочной железы. В 1909 г. Жаном де Мейером введен термин «инсулин» для обозначения вещества, снижающего уровень сахара. «Таблетированная» эра терапии СД началась с 1926 г., когда Е. Фрэнк с соавт. синтезировали синтолин – препарат гуанидина. Вещество обладало хорошей сахароснижающей активностью, но наряду с этим имело выраженный гепатотоксический эффект, поэтому было запрещено к применению. Во время Второй мировой войны при применении препаратов сульфаниламидов для устранения лихорадки и лечения брюшного тифа был отмечен гипогликемический эффект. У некоторых больных, особенно истощенных, при приеме этих средств развивались судороги и даже кома, которая быстро купировалась при внутривенном введении раствора глюкозы (данные этих исследований были опубликованы в 1942 г. М. Жабоном). С тех пор последовало множество научных экспериментов, разработок и исследований, которые привели к созданию целого ряда препаратов из класса сульфонилмочевины (ПСМ) – стимуляторов секреции инсулина – вначале первого, а затем и второго поколения. Клиническое применение препаратов сульфонилмочевины началось с 1956 г. (толбутамид, карбутамид), а уже в 1969 г. в практику лечения СД был включен глибенкламид, являющийся первым препаратом второй генерации ПСМ. Наши познания в патогенезе диабета, формировании его осложнений стали значительно больше, но и сейчас полностью не раскрыты все аспекты данного заболевания. СД так и остается эпидемией и занимает одно из первых мест по распространенности в мире.



Пероральная антидиабетическая терапия

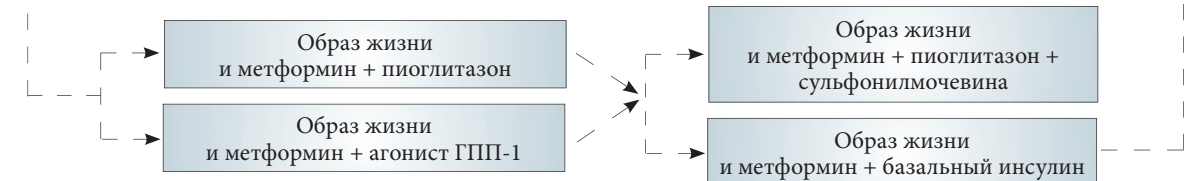
- Напоминание о правильном образе жизни при каждом визите.
- Измерение уровня HbA1c каждые 3 месяца до достижения HbA1c < 7%.
- В последующем – контроль уровня HbA1c каждые 6 месяцев.
- При уровне HbA1c > 7% – коррекция лечения

Уровень 1: Общепринятая схема



Уровень 2: Менее популярная схема

Рис. 2. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа в соответствии с Согласованным алгоритмом ADA/EASD*



* Адаптировано по [55].

в медицинские учреждения на ранних стадиях заболевания. Однако уже в этот период времени гипергликемия способствует развитию выраженных нарушений секреции инсулина, быстрому прогрессированию атеросклероза, поражению нервной системы. Все это приводит к тому, что на момент появления явных клинических симптомов СД 2 типа у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), почек (микро-, макропротеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, что впоследствии приводит к инвалидизации.

Учитывая патогенез заболевания и формирования осложнений, на основании клинических исследований [8–12] доказано: нормализация гликемии способствует значительному уменьшению риска возникновения микроваскулярных осложнений и нейропатии, что подтверждено клиническими исследованиями и эпидемиологическими данными [13, 14]. Однако у исследователей нет единого понимания, каким должен быть так называемый целевой уровень HbA1c. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует добиваться уровня HbA1c < 7% [15]. Международная диабетиче-

ская федерация (IDF) предлагает добиваться уровня HbA1c < 6,5%. Национальная программа стандартизации Glycohemoglobin (NGSP) считает верхний предел нормального показателя HbA1c равным 6,1% [16]. В России компенсация СД считается достигнутой при показателе HbA1c, равном 7,0% [17]. Согласно рекомендациям ADA/EASD – «Консенсусный алгоритм» по ведению гипергликемии при СД 2 типа (начальная и дополнительная терапия)», уровень HbA1c ≥ 7% должен служить сигналом к началу терапии или изменению тактики лечения СД. Для этого был разработан алгоритм лечения СД (рис. 2).

Формирование СД 2 типа чаще всего происходит на фоне избыточного веса/ожирения и гиподинамии. Всем пациентам мы рекомендуем соблюдение рационального питания и оптимальные физические нагрузки. Речь идет не о диете, как о временном сокращении употребления тех или иных продуктов питания, пониженном калораже, а именно о рациональном питании на всю жизнь. Соблюдение правил питания и активные физические нагрузки оказывают положительный эффект в отношении контроля гликемии при установленном диабете 2 типа [18]. Значимое сни-

жение веса (20 кг и более) может привести к нивелированию СД 2 типа [19–21]. Однако у большинства пациентов снижение массы тела имеет кратковременный положительный эффект, поэтому они нуждаются в дополнительном медикаментозном лечении.

Сахарный диабет 2 типа – это прогрессирующее заболевание с тенденцией к увеличению гликемии с течением времени. Именно поэтому добавление медикаментозной терапии – правило без исключений, разумеется, если преследовать цель постоянного поддержания нормогликемии. Как следует из Согласованного алгоритма ADA/EASD, уже на первом этапе может понадобиться включение в схему лечения препарата метформина. Это единственный препарат из группы бигуанидов, разрешенный к применению в настоящее время. Основные эффекты метформина: снижение продукции глюкозы печенью и уменьшение уровня гликемии натощак. Негликемический эффект метформина – стабилизация или умеренное снижение веса. При проведении монотерапии метформином уровень HbA1c снижается приблизительно на 1,5% [21–23] без риска развития гипогликемических состояний. Именно это определяет возможность его применения у



больных с предиабетической гипергликемией [24]. Противопоказанием к применению препарата является хроническая почечная недостаточность, но в недавно проведенном исследовании показано, что если клубочковая фильтрация снижается до уровня < 30 мл/мин, то назначение метформина является безопасным [25].

На втором этапе лечения применяются препараты, усиливающие секрецию инсулина, или непосредственно инсулин (с учетом индивидуальных особенностей пациента, клинико-лабораторных показателей). Самой изученной группой сахароснижающих препаратов, относящихся к секретогогам, являются препараты сульфонилмочевины, применяемые с конца 1950-х гг.

Их действие основано на способности стимулировать секрецию инсулина через специфические рецепторы плазматической мембраны бета-клетки поджелудочной железы. Препараты первой генерации помимо основного эффекта имели достаточно большое количество недостатков: негативно влияли на липидный обмен, массу тела, имели слабую селективность действия, высокий риск гипогликемии. Создание производных сульфонилмочевины второй генерации позволило максимально усилить основной сахароснижающий эффект, минимизировать круг возможных побочных реакций. Все препараты сульфонилмочевины осуществляют инсулин-стимулирующий эффект через АТФ-зависимые калиевые каналы (рис. 3). Рецепторы к сульфонилмочевине (SUR) являются неотъемлемым компонентом АТФ-зависимых калиевых каналов [26]. Каждый канал состоит из четырех белков Kir 6.2, формирующих центральную пору, и четырех регуляторных субъединиц SUR (регуляторные рецепторы) (рис. 5). Именно SUR-рецепторы имеют видовые отличия в разных тканях. Так, SUR 1 наблюдаются в бета-клетке, SUR 2A – в кардиомиоците, SUR 2B – в гладкомышечных клетках [27, 28]. Селективность действия различных препаратов из группы сульфонилмочевины определяется именно аффинностью к

данному рецептору (рис. 6). Чем выше сродство препарата к рецептору, тем дольше его ингибирующее влияние на АТФ-зависимый калиевый канал и тем сильнее стимуляция секреции инсулина за счет поступления в бета-клетки ионов Ca^{2+} . Производные сульфонилмочевины связываются с рецепторами АТФ-зависимых калиевых каналов по-разному, это зависит от наличия или отсутствия в химической структуре сульфамидных и бензамидных групп. Глибенкламид содержит обе группы, поэтому наиболее быстро и мощно способствует закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, стимулируя деполяризацию мембраны, повышение внутриклеточного Ca^{2+} и секрецию инсулина. Кроме того, глибенкламид стимулирует секрецию инсулина в соответствии с уровнем глюкозы благодаря повышению чувствительности бета-клеток к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (GIP) [29, 30], а также повышает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону даже в условиях гиперинсулинемии [31, 32] (рис. 4).

Как упоминалось выше, препараты сульфонилмочевины снижают уровень глюкозы и HbA1c приблизительно на 1,5% [33, 34]. Немикронизированная форма глибенкла-

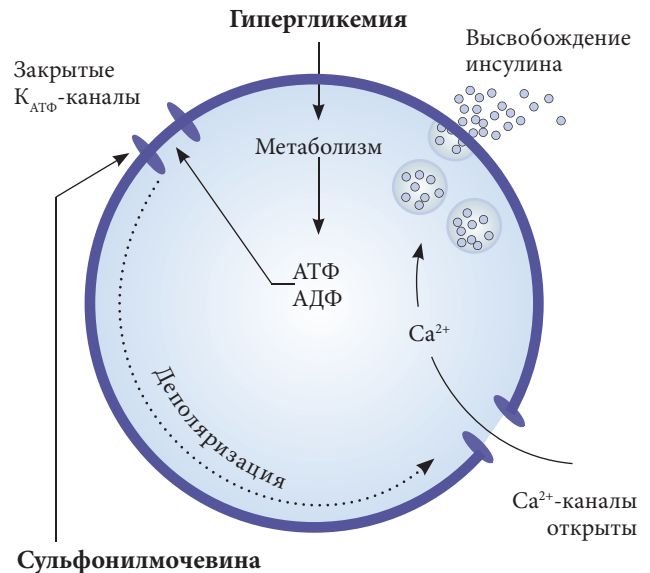


Рис. 3. Механизмы высвобождения инсулина в ответ на действие глюкозы и препаратов сульфонилмочевины

мида 5 мг давно применяется как эффективное сахароснижающее средство и хорошо известна. Но данная форма препарата имеет ряд недостатков: биодоступность составляет 24–69%, время наступления эффекта – от 40 до 60 минут, максимальная концентрация в крови достигается через 4–6 ч после приема препарата внутрь, период полувыведения составляет от 10 до 12 ч. Соответственно, препарат приходилось принимать минимум за 30 минут до еды. «Отсрочен-

миды 5 мг давно применяется как эффективное сахароснижающее средство и хорошо известна. Но данная форма препарата имеет ряд недостатков: биодоступность составляет 24–69%, время наступления эффекта – от 40 до 60 минут, максимальная концентрация в крови достигается через 4–6 ч после приема препарата внутрь, период полувыведения составляет от 10 до 12 ч. Соответственно, препарат приходилось принимать минимум за 30 минут до еды. «Отсрочен-

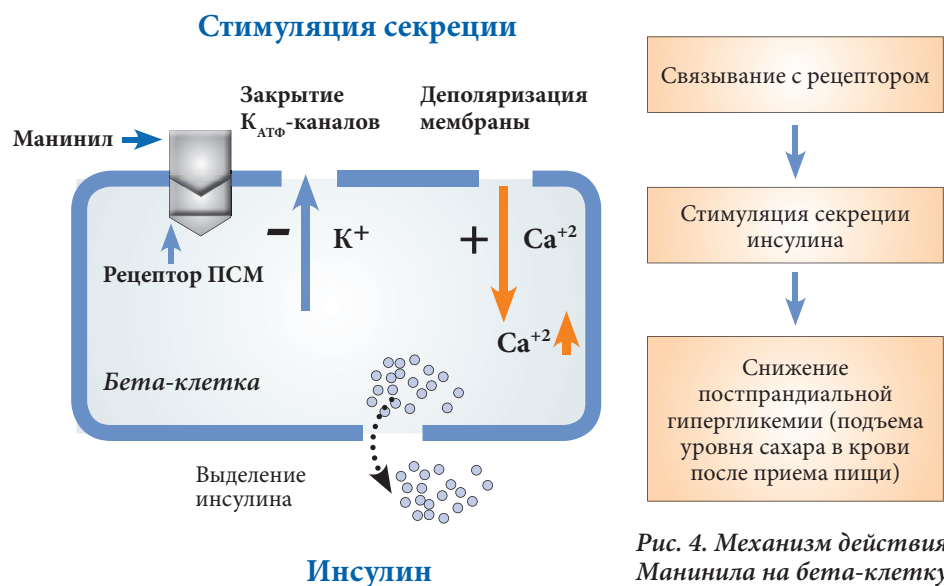
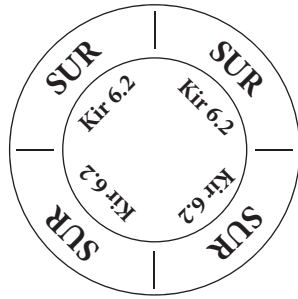


Рис. 4. Механизм действия Манинила на бета-клетку

Рис. 5.
Структурная
схема рецепторов к
сульфонилмочевине*



SUR 1 – в бета-клетках
SUR 2A – в кардиомиоцитах
SUR 2B – в гладкомышечных клетках
Kir 6.2 формирует в клеточной мембране пору для селективного переноса ионов калия

* Адаптировано по [27], [56].

ный» пик концентрации приводил к формированию гипогликемических состояний между приемами пищи. На этом фоне у пациента развивались «замаскированные» гипогликемические состояния: учащение приступов стенокардии, гипертонических кризов и т.д., которые сменялись «рикошетной» гипергликемией. Часто врачи интерпретировали данные состояния как недостаточность дозы препарата или неэффективность его действия. Увеличение дозы принимаемого препарата приводило к усилению инсулинорезистентности и, как следствие, к набору веса. Имеющиеся недостатки «классической» эталонной формы глибенкламида 5 мг удалось преодолеть с помощью создания микронизированных форм препарата. Микронизация – это процесс сверхтонкого измельчения частиц,

после которого их размер колеблется от 0,5 до 10 микрон (рис. 7). Такая форма позволяет повлиять на свойства препарата. Сверхмалые частицы обеспечивают наилучшую способность к проникновению, более полное растворение, это приводит к возрастанию концентрации препарата в крови и существенно ускоряет время наступления эффекта (рис. 8, 9) [35]. Добавление метилгидроксиэтилцеллюлозы – индифферентной для организма добавки – позволило увеличить дисперсную фазу препарата и расширить площадь всасывания глибенкламида [36].

Микронизированная форма препарата характеризуется следующими параметрами:

- полное высвобождение действующего вещества происходит в течение 5 минут после растворения таблетки;

- биодоступность составляет 100%;
- время наступления эффекта – от 15 до 30 минут;
- максимальная концентрация в крови составляет 1,7 ч (для дозировки 1,75 мг) и 2,5 ч (для дозировки 3,5 мг) после приема препарата внутрь.

Полная биодоступность препарата позволяет снизить суточную потребность в глибенкламиде на 30–40%. Было проведено рандомизированное сравнительное исследование с применением двойного слепого контроля с участием 206 больных СД 2 типа по сравнительной оценке между «классической» и микронизированной формами глибенкламида [37]. В результате было установлено: меньшая дозировка в модифицированном препарате дает такой же пик, как и большая в обычном препарате, степень компенсации не отличалась (уровень HbA1c составил 7,5%, а модифицированного – 7,4%).

Гипогликемия – одна из самых часто встречающихся побочных реакций при терапии пероральными сахароснижающими препаратами. В мультицентровом сравнительном исследовании, которое проводилось в течение 12 месяцев среди 425 пациентов с СД 2 типа, микронизированный глибенкламид продемонстрировал высокую безопасность [38]. В сравнении с «классическим» глибенкламидом число гипогликемий было меньше

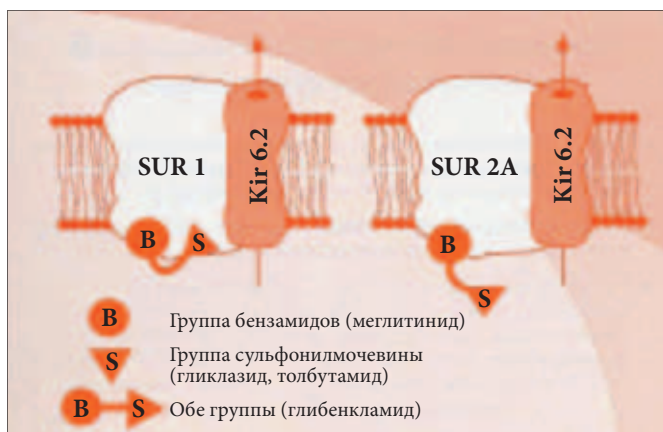


Рис. 6. Схема различных типов SUR-рецепторов*

* Адаптировано по [27], [56].

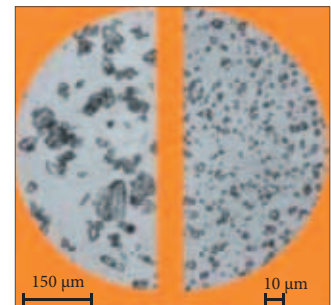


Рис. 7. Микронизированные частицы

Эндокринология



на 5–7%. При сравнении микро- нализированного глибенкламида с репаглинидом отмечено, что риск гипогликемий в группах был сопоставимым и составил 0,93 (95% ДИ: 0,39–2,24) и 0,97 (95% ДИ: 0,51–1,83) соответственно. Стремление достичь целевых значений гликемии, компенсации СД связано прежде всего со стремлением предотвратить и/или уменьшить риск развития поздних осложнений СД. Глибенкламид можно считать самым изученным ПСМ второго поколения, участвовавшим во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению и оценке отдаленных последствий среди пациентов СД 2 типа. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) – одно из самых крупных и длительных исследований – показало, что на фоне сахароснижающей терапии частота микро- и макрососудистых осложнений снижается прямо пропорционально уменьшению уровня гликозилированного гемоглобина. Риск развития всех диабетических осложнений снизился на 12%, микрососудистых – на 25% (в том числе ретинопатии на 21%, а нефропатии на 33%), инфаркта миокарда – на 16% [11].

Достаточно долго в медицинской литературе дискутировались вопросы кардиоваскулярного риска при применении препаратов сульфонилмочевины. Это не случайно, ведь сердечно-сосудистые заболевания составляют почти 60% среди причин смерти больных СД 2 типа. На момент диагностирования СД 2 типа частота сосудистых катастроф увеличивается в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [39]. Объяснить это обстоятельство можно наличием характерных для СД 2 типа гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые ускоряют прогрессирование атеросклероза. Компенсация углеводного обмена способствует предотвращению прогрессирования сосудистых осложнений, в том числе макроангиопатии [40, 41]. Систематический анализ долгосрочных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа, проведенный в 2008 г., не выявил

корреляции между приемом сахароснижающих препаратов и повышением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности [42]. В 2010 г. проведен анализ различных исследований, данные которого свидетельствуют: при сравнении монотерапии глибенкламидом и другими секретагогами (хлорпропамид, репаглинид и глимепирид) не выявлено статистически значимых отличий между группами (относительный риск для глибенкламида по сравнению с хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом составил 0,84; 95% ДИ: 0,56–1,26) [43]. Отсутствие отрицательного влияния ПСМ на сердце объясняется следующим. АТФ-зависимые K^+ -каналы присутствуют на плазматических мембранах многих тканей, в том числе и на кардиомиоците. Выход ионов калия инициирует реполяризацию клеточной мембраны, укорачивает потенциал действия и амплитуду сокращений кардиомиоцита, что снижает потребность миокарда в кислороде, снижает сосудистую резистентность, повышает коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом [44]. Стоит отметить, что чувствительность АТФ-зависимых K^+ -

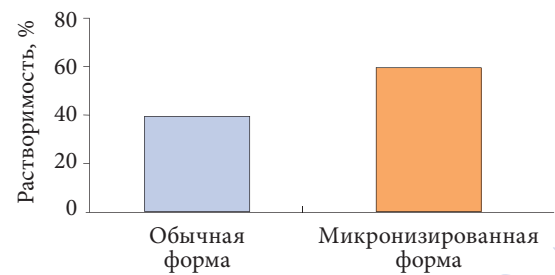


Рис. 8. Степень растворимости обычной и микроинизированной формы глибенкламида*

* Адаптировано по [35].

каналов к глибенкламиду в миокардиоцитах значительно ниже, чем в бета-клетках поджелудочной железы [45]. Положительное влияние глибенкламида на АТФ-зависимые K^+ -каналы проявляется антиаритмическим эффектом. При закрытии АТФ-зависимых K^+ -каналов (блокада около 10% каналов) происходит снижение потери ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. Так, глимепирид практически не связывается с рецепторами к сульфонилмочевине в миокарде, а гликлазид обладает наиболее выраженным аритмогенным эффектом [46, 47]. В исследованиях отмечается, что при приеме пациентами с СД 2 типа глибенкламида на фоне

А – кривая всасывания препарата
Б – концентрация в плазме крови (схема)

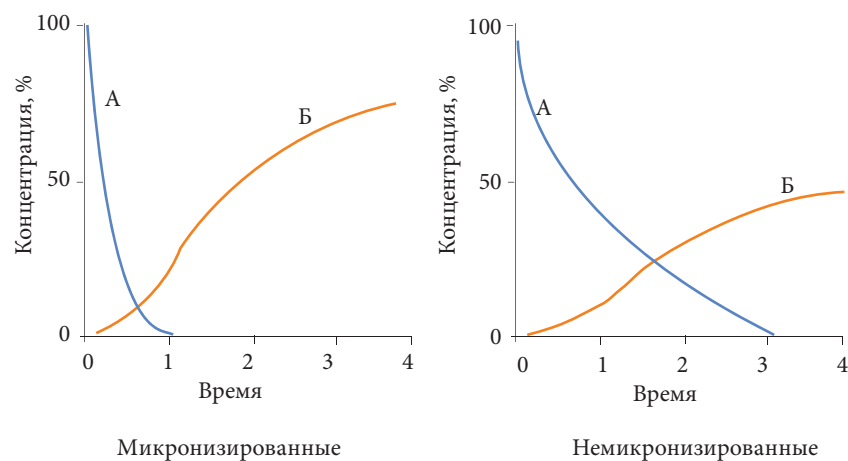


Рис. 9. Различия в кинетике быстро- (микроинизированные) и медленнорастворимых (немикроинизированных) соединений



развившейся ишемии снижается вероятность развития желудочковой аритмии и фибрилляции – частых причин смерти пациентов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) [46]. При сравнении частоты возникновения аритмии у пациентов с СД 2 типа, как острого осложнения ИМ, выявлено, что фибрилляция желудочков достоверно реже возникала у пациентов, принимавших глибенкламид (1,9%), по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (7,9%) и без терапии (9,9%) [48]. Тимоти Дэвис (Timothy M.E. Davis) провел ретроспективный анализ 5715 историй болезни пациентов с ИМ, 745 из которых были с СД 2 типа. При оценке частоты аритмий и смертности от ИМ выявлено, что частота развития фибрилляции желудочков, послужившая причиной смерти у пациентов, страдавших СД и получавших глибенкламид, была аналогична таковой у пациентов без СД (11,8 и 11,0% соответственно), однако она оказалась меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18%, $p < 0,05$) или инсулин (22,8%, $p < 0,05$) [49]. В опубликованных в 2003 г. результатах проспективного исследования LAMBDA (The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment) показано, что предшествующий прием глибенкламида, как и других ПСМ, не оказывал отрицательного влияния на уровень выживаемости больных СД 2 типа после перенесенного ИМ [50]. При оценке смертности от ИМ среди пациентов СД 2 типа, находившихся на терапии препаратами сульфонилмочевины второго поколения и инсулином, отмечена более высокая летальность в группе на инсулинотерапии [51].

В последние годы стали обращать внимание на положительный эффект ПСМ у пациентов, перенесших инсульт головного мозга. Ретроспективный анализ Хагена Кунте (Hagen Kunte) и соавт. [52] показал: достоверно лучшие неврологические исходы инсульта имели пациенты, находившиеся на терапии ПСМ до и во время

инсульта. Эти результаты требуют дальнейшего подтверждения из-за малого количества наблюдавшихся Х. Кунте и соавт. пациентов (33 человека). В лабораторных условиях на модели ишемического инсульта у грызунов инфузии глибенкламида действительно предотвращали расширение зоны инфаркта мозга и снижали смертность в 2 раза [53]. На основании данных вышеперечисленных исследований можно сделать вывод, что глибенкламид обладает не только активным гипогликемическим эффектом, но и кардиопротективным противоритмическим, возможно, и противоишемическим эффектами. Микронизированная форма препарата, на фоне уменьшения доз, позволяет легко титровать дозу, принимать его за короткое время перед едой, уменьшить частоту гипогликемических состояний.

В 2010 г. препарату Манинил® (глибенкламид) была присуждена Премия лекарственных средств им. Г.Г. Крейтцфельдта. Данной премией награждается препарат, сыгравший важную роль в терапии того или иного заболевания, при этом особое внимание уделяется эффективности, безопасности и долгосрочным благоприятным эффектам, подтвержденным в результате многоцентровых исследований. Впервые данная премия была учреждена на 40 Конгрессе терапевтов Германии и названа в честь выдающегося ученого Ганса Герхарда Крейтцфельдта, немецкого нейроинфекциониста, который выявил и описал прионовые болезни. Препарат, «номинаруемый» на премию Крейтцфельдта, оценивают по семи критериям:

1) эффективность, подтвержденная долгосрочными исследованиями. Как указывалось выше, глибенкламид – один из самых первых сахароснижающих препаратов, клиническое применение которого началось в 1969 г. Действие препарата изучали во многих исследованиях, причем в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. Сегодня глибенкламид считается «золотым стандартом» среди перо-

ральных сахароснижающих препаратов. При монотерапии Манинил® (глибенкламид) приводит к снижению уровня HbA1c на 1,2–1,9%, в зависимости от его исходной концентрации;

2) при оценке риска развития отсроченных осложнений выявлено, что снижение уровня HbA1c на 1% приводит к уменьшению относительного риска инфаркта миокарда на 14%, а микрососудистых осложнений на 37% [54];

3) эффективность и безопасность, подтвержденная в долгосрочных испытаниях. В Германии глибенкламид оказался единственным производным сульфонилмочевины, который привел к значимому снижению частоты микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11];

4) оценивается не только эффективность, но и возможность комбинировать лекарственные вещества. При комбинации глибенкламида с метформином доказано значительное улучшение метаболического контроля [12].

В случае недостаточной эффективности в качестве монотерапии глибенкламид может быть назначен и в комбинации с ингибиторами альфа-глюкозидаз и агонистами PPAR-гамма (при противопоказаниях или непереносимости метформина). Ряду пациентов может быть назначена и тройная терапия (глибенкламид + метформин + глитазон) [55–58];

5) оценка возможности назначения препарата пожилым пациентам, с коморбидной патологией;

6) наличие препарата в Списке жизненно важных лекарственных средств ВОЗ. Глибенкламид входит в Список жизненно важных лекарственных средств ВОЗ (16-я редакция списка (март 2010));

7) доступная цена препарата. Глибенкламид имеет значимо более низкую стоимость по сравнению с другими производными сульфонилмочевины, не говоря уже о новых классах сахароснижающих препаратов. С учетом перечисленных выше критериев препарат Манинил® в 2010 г. был удостоен премии Крейтцфельдта. ☼

Манинил®

глибенкламид 1,75/3,5



Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2-го типа

- Уникальная микронизированная форма
- Возможность индивидуального подбора дозы
- Оптимальный сахароснижающий эффект
- Длительный опыт применения

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Литература

А.Н. ОРАНСКАЯ

Производные сульфонилмочевины: микронизированная форма глибенкламида – «золотой стандарт» второй линии терапии СД

1. Diabetes Atlas. Fourth edition / International Diabetes Federation, 2009.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
3. Здоровье России. Атлас / Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009.
4. Мкртумян А.М. Саксаглиптин открывает новые возможности эффективного и безопасного контроля гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2010. № 16. С. 16–20.
5. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. Vol. 16. 1999. № 9. P. 716–730.
6. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // J. Clin. Invest. Vol. 104. 1999. № 6. P. 787–794.
7. Guillausseau P.-J. Therapeutic agents aimed at improving insulin secretion // Medicographia. V. 27. 2005. № 4. P. 326–330.
8. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study // Diab. Res. Clin. Pract. Vol. 28. 1995. № 4. P. 103–117.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. Vol. 329. 1993. № 14. P. 977–986.
10. Reichard P., Nilsson B.-Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. Vol. 329. 1993. № 5. P. 304–309.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 837–853.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
13. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy // JAMA. Vol. 260. 1988. № 19. P. 2864–2871.
14. Chase H.P., Jackson W.E., Hoops S.L., Cockerham R.S., Archer P.G., O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes // JAMA. Vol. 261. 1989. № 8. P. 1155–1160.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008 // Diabetes Care. Vol. 31. 2008. Suppl. 1. P. S12–S54.
16. Little R.R., Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.-M., Myers G.L., Sacks D.B., Goldstein D.E. The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): a five-year progress report // Clin. Chem. Vol. 47. 2001. № 11. P. 1985–1992.
17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2010. С. 9.
18. Rewers M., Hamman R.F. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes // Diabetes in America / Ed. by M.I. Harris, C.C. Cowie, M.P. Stern, E.J. Boyko, G.E. Reiber, P.H. Bennet. 2nd ed. National Institutes of Health, Bethesda, 1995. P. 179–220.
19. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G., Long S.B., Morris P.G., Brown B.M., Barakat H.A., deRamon R.A., Israel G., Dolezal J.M., Dohm L. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus // Ann. Surg. Vol. 222. 1995. № 3. P. 339–352.
20. Sjöström L., Lindroos A.-K., Peltonen M., Torgerson J., Bouchard C., Carlsson B., Dahlgren S., Larsson B., Narbro K., Sjöström C.D., Sullivan M., Wedel H., the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery // N. Engl. J. Med. Vol. 351. 2004. № 26. P. 2683–2693.
21. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J., Chapman L., Schachter L.M., Skinner S., Proietto J., Bailey M., Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial // JAMA. Vol. 299. 2008. № 3. P. 316–323.
22. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. Vol. 334. 1996. № 9. P. 574–583.
23. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. Vol. 333. 1995. № 9. P. 541–549.
24. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // N. Engl. J. Med. Vol. 346. 2002. № 6. P. 393–403.
25. Shaw J.S., Wilmot R.L., Kilpatrick E.S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing // Diabet. Med. Vol. 24. 2007. № 10. P. 1160–1163.
26. Aguilar-Bryan L., Nichols C.G., Wechsler S.W., Clement J.P. 4th, Boyd A.E. 3rd, Gonzalez G., Herrera-Sosa H., Nguy K., Bryan J., Nelson D.A. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion // Science. Vol. 268. 1995. № 5209. P. 423–426.
27. Gribble F.M., Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M. Tissue specificity of sulfonylurea: studies on cloned cardiac and beta cell K (ATP) channels // Diabetes. Vol. 47. 1998. № 9. P. 1412–1418.
28. Ashcroft F.M., Gribble F.M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: Lessons from studies of cloned K_{ATP} channels // J. Diabetes Complication. Vol. 14. 2000. № 4. P. 192–196.
29. Meneilly G.S., Bryer-Ash M., Elahi D. The effect of glyburide on beta-cell sensitivity to glucose-dependent insulinotropic polypeptide // Diabetes Care. Vol. 16. 1993. № 1. P. 110–114.
30. Sandberg E., Nylen A. et al. Synergistic effects of GIP and glibenclamide on insulin and somatostatin secretion // Diabetologia. Vol. 35. 1992. Suppl. 1. P. A85.
31. Kolterman O.G., Gray R.S., Shapiro G., Scarlett J.A., Griffin J., Olefsky J.M. The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects // Diabetes. Vol. 33. 1984. № 4. P. 346–354.
32. Tankova T., Koev D., Karapeeva M. Insulin receptors in diabetics with secondary failure to sulphonylureas, treated with insulin and with combination of insulin + glibenclamide / IV Intern. Symposium on Insulin Receptors and Insulin Action. Molecular and Clinical Aspects. Verona, Italy, September, 1990. P. 204.



Литература

33. *Group L.C.* Sulfonylureas in NIDDM // *Diabetes Care*. Vol. 15. 1992. № 6. P. 737–747.
34. *DeFronzo R.A., Goodman A.M.* Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* Vol. 333. 1995. № 9. P. 541–549.
35. *Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г.* Клиническая фармакокинетика. М.: Литтера, 2005. 288 с.
36. *Dastmalchi S., Garjani A., Maleki N., Sheikhee G., Baghchevan V., Jafari-Azad P., Valizadeh H., Barzegar-Jalali M.* Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* Vol. 8. 2005. № 2. P. 175–181.
37. *Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R.* Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial // *Clin Ther.* Vol. 15. 1993. № 5. P. 788–796.
38. *Wolffenbuttel B.H.* Repaglinide – a new compound for the treatment of patients with type 2 diabetes // *Neth. J. Med.* Vol. 55. 1999. № 5. P. 229–234.
39. *Fore W.W.* Noninsulin-dependent diabetes mellitus. The prevention of complications // *Med. Clin. North. Am.* Vol. 79. 1995. № 2. P. 287–298.
40. *Abbot R.D., Brand F.N., Kannel W.B.* Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham study // *Am. J. Med.* Vol. 88. 1990. № 4. P. 376–381.
41. *Heine R.J.* Role of sulfonylureas in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Part II – “The cons” // *Horm. Metab. Res.* Vol. 28. 1996. № 9. P. 522–526.
42. *Selvin E., Bolen S., Yeh H.-Ch., Wiley C., Wilson L.M., Marinopoulos S.S., Feldman L., Vassy J., Wilson R., Bass E.B., Brancati F.L.* Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch. Intern. Med.* Vol. 168. 2008. № 19. P. 2070–2080.
43. *Зилов А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л.* Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секреторагами: систематический обзор // *Сахарный диабет*. 2010. № 2. С. 100–104.
44. *Nichols C.G., Ripoll C., Lederer W.J.* ATP-sensitive potassium channel modulation of the guinea pig ventricular action potential and contraction // *Circ. Res.* Vol. 68. 1991. № 1. P. 280–287.
45. *Leibowitz G., Cerasi E.* Sulphonylurea treatment of NIDDM patient with cardiovascular disease: a mixed blessing? // *Diabetologia*. Vol. 39. 1996. № 5. P. 503–514.
46. *Koltai M.Zs., Aranyi Z., Ballagi-Pordany C., Pogatsa G.* The role of hypoglycemic sulphonylureas in arrhythmias contributing to the mortality in acute myocardial ischemia // *Acta Physiol. Hung.* Vol. 75. 1990. Suppl. P. 175–176.
47. *Pogatsa G., Koltai M.Zs., Ballagi-Pordany G.* Influence of hypoglycaemic sulphonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in NIDDM patients treated with digitalis // *Curr. Ther. Res.* Vol. 53. 1993. № 3. P. 329–339.
48. *Lomuscio A., Vergani D., Marano L., Castagnone M., Fiorentini C.* Effects of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* Vol. 5. 1994. № 9. P. 767–772.
49. *Davis T.M., Parsons R.W., Broadhurst R.J., Hobbs M.S., Jamrozik K.* Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients. Relationship to diabetes treatment // *Diabetes Care*. Vol. 21. 1998. № 4. P. 637–640.
50. *Meier J.J., Deifuss S., Klamann A., Schmiegel W., Nauck M.A.* Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The LAngendreer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. Vol. 111. 2003. № 6. P. 344–350.
51. *Arruda-Olson A.M., Patch III R.K., Leibson C.L., Vella A., Frye R.L., Weston S.A., Killian J.M., Roger V.L.* Effect of second-generation sulfonylureas on survival in patients with diabetes mellitus after myocardial infarction // *Mayo Clin. Proc.* Vol. 84. 2009. № 1. P. 28–33.
52. *Kunte H., Schmidt S., Eliasziw M., del Zoppo G.J., Simard J.M., Masuhr F., Weih M., Dirnagl U.* Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke*. Vol. 38. 2007. № 9. P. 2526–2530.
53. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L., Tsybalyuk N., West G.A., Gerzanich V.* Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat. Med.* Vol. 12. 2006. № 4. P. 433–440.
54. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. Vol. 321. 2000. № 7258. P. 405–412.
55. *United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13:* relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *BMJ*. Vol. 310. 1995. № 6972. P. 83–88.
56. *UKPDS 28:* a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes Care*. Vol. 21. 1998. № 1. P. 87–92.
57. *Olsson J., Lindberg G., Gottsäter M., Lindwall K., Sjöstrand Å., Tisell A., Melander A.* Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study // *Diabetologia*. Vol. 43. 2000. № 5. P. 558–560.
58. *Reaven G.M., Johnston P., Hollenbeck C.B., Skowronski R., Zhang J.C., Goldfine I.D., Chen Y.D.* Combined metformin-sulphonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 74. 1992. № 5. P. 1020–1026.

Ю.Ш. ХАЛИМОВ, А.А. ЕФИМОВА, И.А. КАРПОВА

Место ингибиторов ДПП-4 в современной диабетологической практике

1. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. Vol. 352. 1998. № 9131. P. 854–865.
2. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Kravitz B.G., Lachin J.M., O'Neill M.C., Zinman B., Viberti G. for the ADOPT Study Group.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.*