

УДК 616.379 008.64:615.252.349.7

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

МЕСТО ГЛИБЕНКЛАМИДА В ДИАЛЕКТИКЕ СОВРЕМЕННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ПОЗИЦИЙ БЕЗОПАСНОСТИ И КАРДИОПРОТЕКЦИИ

Введение

В настоящее время хорошо известно, что сахарный диабет (СД) 2-го типа — хроническое заболевание, имеющее прогрессирующее течение. Действительно, нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы начинается примерно за десять лет до момента установления диагноза. Если считать, что в среднем скорость снижения секреции инсулина составляет примерно 6 % в год, то к моменту выявления СД нормально функционируют уже только около 50 % общего количества β -клеток поджелудочной железы.

Согласно современным представлениям, основу СД 2-го типа составляют сниженная чувствительность к действию инсулина и недостаточность продукции инсулина вследствие нарушения либо его синтеза, либо его секреции. Поэтому и лечение СД 2-го типа должно быть направлено на исправление этих основных патофизиологических дефектов.

Лечение СД 2-го типа, согласно Приказу МЗ Украины от 21.12.2012 г. № 1118 «Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа» и другим международным рекомендациям, начинают с модификации образа жизни пациента одновременно с назначением терапии метформином, причем независимо от массы тела пациента.

Безусловно, следует определиться с индивидуальными для каждого пациента целями достижения адекватного контроля в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, уровня его интеллекта и знаний о СД, способностей и возможностей проведения самоконтроля, поскольку стремление к достижению глюкозы плазмы крови натощак $< 6,0$ ммоль/л чревато риском развития гипогликемических состояний, а следовательно, и риском острых сердечно-сосудистых катастроф. Вместе с тем необходима и четкая мотивация больного к достижению поставленных целей, поскольку клинический опыт показывает, что спустя 1 год после назначения сахароснижающей терапии продолжают ее прием и проводят самоконтроль гликемии только 2/3 от общего числа пациентов, начавших монотерапию.

Как известно, СД 2-го типа очень часто манифестирует на фоне ожирения, поэтому первоочередной задачей лечения является борьба с лишним весом. Уменьшение массы тела диктует необходимость изменения стиля жизни, включающего правильное питание, физические нагрузки, уменьшение стрессовых ситуаций. Пациентам с избыточной массой тела или ожирением рекомендуется низкокалорийное питание. Независимо от возраста пациентам показаны ежедневные дозированные физические нагрузки. Одновременно к изменению образа жизни пациента подключается медикаментозная терапия — метформин. Доза метформина увеличивается постепенно (в течение одного-двух месяцев) до максимально эффективной и переносимой. При отсутствии эффективности терапевтических мероприятий рекомендуется интенсифицировать сахароснижающую терапию.

Для стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы используются препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид, гликлазид). Наиболее выраженной сахароснижающей активностью обладает глибенкламид.

Глибенкламид (глибурид) — представитель второго поколения производных сульфонилмочевины (ПСМ), один из самых популярных и изученных сахароснижающих препаратов, который с 1969 г. широко используется во многих странах как надежное и проверенное средство терапии СД 2-го типа.

Несмотря на появление новых ПСМ с улучшенными характеристиками, а также противодиабетических медикаментов с другими механизмами действия, ставить точку в истории глибенкламида рано. В экспериментальных и клинических исследованиях глибенкламид не только является эталоном для оценки эффективности новых молекул и терапевтических подходов, но и демонстрирует потенциально полезные дополнительные свойства. В лекции приводятся традиционные представления и новая информация о фармакодинамике и сферах применения глибенкламида в клинической практике.

© Панькив В.И., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Механизмы действия и сахароснижающий эффект

Основной механизм действия глибенкламида, как и других ПСМ, хорошо изучен на молекулярно-рецепторном уровне. Глибенкламид блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы (K^+ -АТФ-каналы), расположенные на плазматической мембране β -клеток поджелудочной железы. Прекращение поступления в клетку калия приводит к деполяризации мембраны и притоку ионов Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы. Повышение внутриклеточного содержания кальция посредством активации кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II стимулирует экзоцитоз секреторных гранул с инсулином, в результате чего гормон поступает в межклеточную жидкость и кровь. Неодинаковая аффинность ПСМ к рецепторам β -клеток обуславливает их различную сахароснижающую активность. **Глибенкламид обладает самым высоким сродством к рецепторам сульфонилмочевины на β -клетках и самым выраженным сахароснижающим эффектом в классе ПСМ.** Эффект стимуляции секреции инсулина напрямую зависит от принятой дозы глибенкламида и проявляется как в условиях гипергликемии, так и при нормальном уровне глюкозы крови или гипогликемии.

Все ПСМ в той или иной степени оказывают внепанкреатические (периферические) эффекты, которые заключаются в повышении чувствительности периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, к действию инсулина и улучшении усвоения глюкозы клетками. Увеличение чувствительности тканей к инсулину под действием глибенкламида не зависит от уровней гликемии и инсулинемии, а реализуется посредством активации рецепторной тирозинкиназы, которая стимулирует синтез гликогена в мышечной ткани. Установлено, что глибенкламид повышает коэффициент активности гликогенсинтазы до 45–50 % от максимального эффекта инсулина, а глицерин-3-фосфатацилтрансферазы — до 35–40 %. Внепанкреатический механизм действия глибенкламида способствует утилизации дополнительного количества глюкозы и снижению уровня гликемии. Таким образом, восстанавливая адекватную секрецию инсулина и повышая чувствительность к инсулину периферических тканей, глибенкламид влияет на ключевые звенья патогенеза СД 2-го типа.

Эффективность и безопасность

Безопасность сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа является одной из наиболее широко обсуждаемых проблем современной диабетологии. Хронические коморбидные состояния при СД 2-го типа, такие как нарушение функции почек и печени, сердечно-сосудистые осложнения, могут значительно ограничить возможность назначения ряда сахароснижающих препаратов. Вопросы сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД 2-го типа, большинство из которых уже имеют сердечно-сосудистую патоло-

гию, часто недиагностированную, являются довольно актуальными.

Снижение уровня глюкозы крови и устранение симптомов СД, вызванных гипергликемией, не может считаться основным критерием эффективности сахароснижающего средства. Обязательным требованием является не только достижение и удержание адекватного контроля гликемии, но и способность препарата предупреждать макро- и микрососудистые осложнения СД, от которых погибает большинство больных. В этом отношении глибенкламид можно считать самым изученным ПСМ второго поколения, поскольку во всех крупных многоцентровых исследованиях, посвященных лечению СД 2-го типа и оценке отдаленных последствий заболевания, участвовали группы пациентов, которые принимали глибенкламид как самый популярный и доступный во многих странах сахароснижающий агент.

В одном из крупнейших исследований за всю историю диабетологии — UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что на фоне сахароснижающей терапии частота микро- и макрососудистых осложнений снижается прямо пропорционально уменьшению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), то есть любая сахароснижающая терапия, в том числе с использованием ПСМ, которая способствует контролю гликемии, улучшает прогноз у больных СД 2-го типа.

В ходе исследования UKPDS (протокол 33) со средним сроком наблюдения 10 лет интенсивная терапия ПСМ (пациенты принимали хлорпропамид, глибенкламид или глипизид) или инсулином позволила снизить риск развития всех микрососудистых осложнений, включая ретинопатию, требующую фотокоагуляции, на 25 % в сравнении с группой немедикаментозного ведения больных. За счет выраженного снижения частоты микрососудистых осложнений отмечалось статистически достоверное влияние интенсивной глюкозоснижающей терапии на комбинированную конечную точку исследования (–12 %), которая включала любые осложнения СД (внезапная смерть, смерть от гипер- или гипогликемии, фатальный или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), развитие стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта, почечной недостаточности, ампутация конечностей, кровоизлияние в стекловидное тело, ретинопатия, требующая фотокоагуляции, слепота, удаление катаракты). **При этом влияние на все конечные точки оказалось сопоставимым для хлорпропамида, глибенкламида и инсулинотерапии.** В группах лечения ПСМ у пациентов реже развивались гипогликемические состояния и отмечался меньший прирост массы тела по сравнению с группой инсулинотерапии, что также важно в аспекте приверженности больных к терапии.

По завершении исследования UKPDS часть пациентов была включена в дальнейшее наблюдение длительностью 10 лет. Таким образом, появилась возможность проследить эффекты интенсивной сахароснижающей терапии в течение 20 лет после первичной

диагностики СД 2-го типа. В группе приема ПСМ или инсулинотерапии частота микрососудистых диабетических осложнений к моменту окончания периода наблюдения высокодостоверно снизилась на 24 %, а частота ИМ — на 15 %. Таким образом, прием ПСМ, в частности глибенкламида, доказанно снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2-го типа в течение длительного времени.

Кардиоваскулярные эффекты

В основе потенциальных негативных сердечно-сосудистых эффектов глибенкламида рассматриваются два основных механизма — влияние на феномен ишемического preconditionирования (ИПК) и гипогликемию. В сердце K^+ -АТФ-зависимые каналы в нормальных условиях находятся в закрытом состоянии. Они открываются в ответ на метаболический стресс, который возникает, например, при ишемии. Это индуцирует физиологический ответ для предупреждения повреждения миокарда, получивший название ИПК. Установлено, что связывание глибенкламида с рецепторами миокарда способствует закрытию K^+ -АТФ-зависимых каналов, тем самым блокируя механизм ИПК. В отличие от глибенкламида гликлазид, селективно взаимодействующий только с рецептором β -клетки, и глимепирид, обладающий не более чем 20% активностью глибенкламида в отношении рецепторов миокарда, не влияют на этот крайне важный защитный механизм. **Однако могут ли различия в селективности рецепторного взаимодействия привести к повышению клинически значимых рисков, в том числе сердечно-сосудистых исходов?**

Среди причин смерти больных СД 2-го типа сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют почти 60 %. Уже на этапе дебюта СД 2-го типа частота сосудистых катастроф увеличивается в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией. Те или иные признаки поражения сосудов наблюдаются у всех больных, что позволяет рассматривать СД как сердечно-сосудистую патологию на фоне глубокого нарушения обмена веществ. Известно, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и атеросклероза. Кроме того, гиперинсулинемия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Аспекты кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих средств, с одной стороны, и возможности снижения сердечно-сосудистого риска путем оптимизации терапии СД — с другой были и остаются темами отдельных дискуссий и научного поиска.

В 70-х годах прошлого столетия появились данные о том, что на фоне приема ПСМ первого поколения, в частности толбутамида, повышается риск сердечно-сосудистой смерти. В дальнейшем прицельному изучению на предмет кардиоваскулярной безопасности подвергались все новые сахароснижающие средства. Проведено немало специальных исследований, посвященных оценке сердечно-сосудистых исходов на фоне

лечения СД 2-го типа различными ПСМ, однако кардиотоксичность этого класса препаратов или отдельных его представителей не подтвердилась. Приведем лишь самые свежие данные.

Систематический обзор 2008 года по проблеме долгосрочных сердечно-сосудистых исходов пероральной сахароснижающей терапии. В анализ включены данные 40 контролируемых исследований, в которых регистрировались кардиоваскулярные события (в основном ИМ и инсульты) у пациентов с СД 2-го типа, получающих ПСМ второй генерации, бигуаниды, тиазолидиндионы или меглитиниды. **Статистический анализ не выявил ассоциации приема сахароснижающих препаратов с повышением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности.**

В 2010 г. российские авторы проанализировали литературные источники в поисках информации о частоте сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии СД 2-го типа секреторагогами, в том числе ПСМ. В результате поиска обнаружены три рандомизированных контролируемых исследования с общим числом пациентов 2822 и длительностью наблюдения от 1 до 10 лет, в которых оценивался риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2-го типа. Сравнивая монотерапию глибенкламидом и другими секреторагогами (хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом), авторы не выявили статистически значимых отличий между группами (относительный риск для глибенкламида по сравнению с хлорпропамидом, репаглинидом и глимепиридом — 0,84; 95% доверительный интервал 0,56–1,26).

Возможные механизмы влияния ПСМ на сердце и сосуды прояснились по мере совершенствования методов изучения молекулярно-рецепторных взаимодействий препаратов. В середине 1990-х годов в экспериментах *in vitro* было показано, что глибенкламид способен блокировать АТФ-зависимые калиевые каналы не только на мембранах β -клеток поджелудочной железы, но и в кардиомиоцитах. Клиническое значение такой неселективности до сих пор до конца не известно, тем более что кардиотропность глибенкламида не подтвердилась *in vivo*: установлено, что кардиомиоцит имеет существенно более низкую чувствительность к ПСМ, чем β -клетка. Длительная блокада K^+ -АТФ-каналов кардиомиоцитов большими дозами ПСМ в условиях эксперимента с моделированием ишемии миокарда усугубляла нарушения обмена калия в кардиомиоцитах. Теоретически это может отрицательно влиять на исходы ИМ у больных СД 2-го типа. Однако в клинических исследованиях эта гипотеза не подтвердилась.

В проспективном исследовании LAMBDA предшествующий прием глибенкламида, как и других ПСМ, не оказывал отрицательного влияния на уровень выживаемости больных с СД 2-го типа после перенесенного ИМ.

В ретроспективном анализе оценивались уровни смертности от ИМ у 409 пациентов с СД 2-го типа, ко-

торые до развития инфаркта принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). После исключения пациентов, которые принимали ПСМ первого поколения, бигуаниды или тиазолидиндионы, смертность анализировали у оставшихся 386 больных, получавших ПСМ второго поколения ($n = 120$), инсулин ($n = 180$) или немедикаментозное лечение СД ($n = 86$). После статистического исключения таких факторов, как возраст, пол, сердечная недостаточность, длительность СД, почечная дисфункция, проведение реперфузии или реваскуляризации миокарда, оказалось, что на фоне приема ПСМ летальность от ИМ была достоверно меньшей, чем в группе инсулинотерапии (относительный риск 0,41; 95% доверительный интервал 0,21–0,80).

С другой стороны, если предположить, что глибенкламид действительно взаимодействует с K^+ -АТФ-каналами кардиомиоцитов, то этот механизм хорошо объясняет выраженное антиаритмическое действие препарата при остром ИМ. Глибенкламид обладает наиболее выраженным антиаритмическим эффектом по сравнению с другими ПСМ, включая гликлазид как наиболее аритмогенный препарат, и глимепирид, который практически не связывается с рецепторами к сульфонилмочевине в миокарде. Антиаритмический эффект глибенкламида связывают с его свойством закрывать АТФ-зависимые K^+ -каналы (блокада затрагивает порядка 10 % каналов) и предотвращать чрезмерную потерю ионов K^+ клетками миокарда при выраженной ишемии. В некоторых клинических исследованиях получены доказательства того, что у пациентов с СД 2-го типа, которые принимали глибенкламид, в условиях развившейся ишемии снижается вероятность развития желудочковой аритмии и фибрилляции — частых причин смерти пациентов в остром периоде ИМ.

В одном из исследований регистрировали аритмические осложнения острого ИМ у 232 пациентов с СД 2-го типа. 106 из них получали для лечения СД глибенкламид (группа 1), 126 лечились другими сахароснижающими средствами или не получали медикаментозной терапии (группа 2). Контрольную группу составили 830 больных ИМ без СД. В результате фибрилляция желудочков достоверно реже возникала у пациентов первой группы (1,9 %) по сравнению с группой 2 (7,9 %) и контролем (9,9 %).

Частота аритмий и смертность от ИМ у пациентов с СД 2-го типа изучались в ретроспективном исследовании по данным 5715 историй болезни пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМ, у 745 из которых был СД 2-го типа. Уровень 28-дневной летальности составил 12 % у пациентов без СД и 28,1 % — у пациентов с СД. Частота развития фибрилляции желудочков, послужившей причиной смерти у пациентов, страдавших СД и получавших глибенкламид, была аналогична таковой у пациентов без СД (11,8 и 11,0 % соответственно), однако была меньше, чем у пациентов, принимавших гликлазид (18 %) или инсулин (22,8 %).

Таким образом, накопленные к настоящему времени доказательные данные свидетельствуют о том, что **глибенкламид и другие ПСМ не повышают кардиоваскулярный риск, поэтому наличие у больного ИБС не должно влиять на выбор сахароснижающего препарата из данной группы.** Кроме того, результаты ряда клинических исследований указывают на наличие у глибенкламида опосредованного антиаритмического эффекта, который проявляется на фоне критической ишемии миокарда и, по всей видимости, обусловлен неселективностью блокирования АТФ-зависимых калиевых каналов кардиомиоцитов.

Таким образом, возможные минусы терапии СД 2-го типа глибенкламидом, такие как риск гипогликемии, прибавка массы тела и усугубление ишемии миокарда у больных СД 2-го типа с ИБС, при детальном рассмотрении оказываются либо результатом неправильной тактики лечения (передозировка и несоблюдение диеты обуславливают гипогликемию и прибавку массы тела), либо слишком преувеличенными, как это произошло с предполагаемой кардиотоксичностью препарата.

Напротив, выявлен кардиопротективный антиаритмический эффект глибенкламида, который позволяет рекомендовать манинил, особенно его микролизированные формы, в качестве золотого стандарта для терапии больных СД 2-го типа как без избыточной массы тела, так и с ожирением, как среднего, так и преклонного возраста, страдающих ИБС. Правильно подобранная доза препарата позволит избежать риска гипогликемий и сердечно-сосудистых расстройств и достигнуть максимального результата при минимальных дозировках. Манинил эффективен и при комбинированной терапии и при появлении новых сахароснижающих средств не вытесняется ими, а усиливает эффективность их действия при совместном использовании.

Риск гипогликемии и значение лекарственной формы

Гипогликемии — наиболее частое осложнение, ассоциируемое с классом ПСМ. Частота развития гипогликемий на терапии ПСМ варьирует от 1,8 до 59 %, в том числе тяжелых — от 1,9 до 3,5 %. Благодаря высокому сродству к рецептору β -клетки глибенкламид вызывает выраженную стимуляцию инсулиновой секреции, в том числе в межпрандиальный период. Обратной стороной максимальной сахароснижающей эффективности глибенкламида по сравнению с другими ПСМ является и самый высокий риск гипогликемий. Гипогликемия — один из мощных провоцирующих факторов ишемии миокарда, рассматривается в качестве независимого предиктора смертности, особенно у больных ИБС. В метаанализе, который A.S. Gangji и соавт. позиционируют как «определенную точку в вопросе влияния глибенкламида на сердечно-сосудистую систему», они делают вывод о том, что «применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний, но

не сопровождается повышением риска кардиоваскулярных событий, смерти и повышением массы тела». В метаанализе, включившем 7047 пациентов, были использованы данные 21 статьи по 20 исследованиям с периодом наблюдения от 1 месяца до 10 лет.

Самая высокая аффинность к рецепторам K^+ -АТФ-каналов β -клеток поджелудочной железы и самый мощный сахароснижающий эффект глибенкламида в своем классе объясняют повышенный риск развития гипогликемических состояний, которого, однако, можно избежать при соблюдении мер предосторожности, связанных с режимом питания пациентов и дозированием препарата. Гипогликемия может быть обусловлена пропусками приемов пищи, интенсивной физической нагрузкой и быстрым титрованием дозы глибенкламида.

Особенностью традиционных лекарственных форм глибенкламида является медленное и постепенно нарастающее наступление сахароснижающего эффекта. Это связано с медленной абсорбцией препарата и его низкой биодоступностью, что повышает вероятность развития гипогликемии в постабсорбционном периоде, особенно при приеме больших доз (10 мг и более). Решить эту проблему позволяет **микронизированная форма глибенкламида**, которая практически вытеснила обычные таблетки препарата из практики. Микронизация — технология уменьшения размера частиц препарата для увеличения степени его растворимости и площади всасывания в желудочно-кишечном тракте.

Микронизированный глибенкламид обеспечивает целый ряд преимуществ. Микронизация позволяет повысить биодоступность и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови при приеме в более низких дозах. Если биодоступность глибенкламида в обычных таблетках по 5 мг составляет 29–69 %, то в микронизированной форме приближается к 100 %.

В Украине микронизированная форма глибенкламида в таблетках по 3,5 мг представлена компанией «Берлин-Хеми» и хорошо известна эндокринологам под названием Манинил 3,5. **Манинил — первый препарат глибенкламида в микронизированной форме, который с 1985 года позволяет контролировать СД у миллионов больных по всему миру.** За более чем 40-летний период применения Манинила в лечении СД 2-го типа накоплен огромный исследовательский и практический опыт, препарат заслужил хорошую репутацию у врачей и пациентов.

Полное высвобождение действующего вещества происходит в течение 5 мин после растворения таблетки, а терапевтическая концентрация в крови достигается в течение 15–30 мин. **Благодаря высокой биодоступности суточную дозу Манинила можно уменьшить на 30–40 % по сравнению с приемом обычных таблеток глибенкламида.** Период полувыведения микронизированной формы составляет 1,5–3,5 ч, а длительность сахароснижающего действия достигает 24 ч. Благодаря оптимальной фармакокинетики для круглосуточного контроля гликемии Манинил достаточно при-

нять 1–2 раза в сутки непосредственно перед приемом пищи. Пик сахароснижающего действия микронизированного глибенкламида почти полностью совпадает с фазой постабсорбционной гипергликемии, что способствует снижению риска развития гипогликемических состояний между приемами пищи.

Высокая безопасность глибенкламида подтверждена доказательными данными. Частота гипогликемий на фоне лечения глибенкламидом в условиях реальной клинической практики остается невысокой. В проспективном исследовании на большой выборке больных СД 2-го типа частота тяжелых гипогликемий, расцененных как такие, которые требовали внутривенного введения глюкозы или глюкагона, составила 5,6 на 1000 пациенто-лет применения глибенкламида, хотя и была выше, чем у пациентов, принимавших глимепирид.

В уже упоминавшемся систематическом обзоре, посвященном сравнению параметров безопасности ПСМ и других секретогогов, оценивалась частота гипогликемий у пациентов, получавших монотерапию глибенкламидом, по сравнению с монотерапией хлорпропамидом, глипизидом, глимепиридом, гликлазидом, репаглинидом и натеглинидом. В трех из 11 отобранных для анализа рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 4713 пациентов и длительностью наблюдения от 8 недель до 5 лет было показано, что частота гипогликемий на фоне терапии глибенкламидом действительно выше по сравнению с другими сахароснижающими препаратами. Однако следует учесть, что в этих исследованиях назначался немикронизированный глибенкламид в максимальной дозе 10 мг/сут. В остальных восьми проспективных исследованиях статистически значимых отличий по частоте гипогликемий между глибенкламидом и другими секретогогами отмечено не было, притом что в пяти исследованиях также применялся немикронизированный глибенкламид. В двух исследованиях микронизированный глибенкламид сравнивали с репаглинидом. Относительный риск гипогликемий в группах глибенкламида и репаглинида был сопоставимым и составил 0,93 (95% ДИ 0,39–2,24) и 0,97 (95% ДИ 0,51–1,83) соответственно.

Таким образом, при сравнении монотерапии глибенкламидом и другими секретогогами в исследованиях, выполненных независимо друг от друга разными авторами, не было получено доказательств повышения риска развития гипогликемических эпизодов на фоне терапии глибенкламидом. Применение микронизированных форм глибенкламида позволяет снизить риск этого распространенного осложнения сахароснижающей терапии.

В клинике Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины нами проведено ретроспективное открытое когортное исследование на основании оперативных списков больных СД 2-го типа, находившихся на диспансерном учете

в лечебно-профилактических учреждениях Закарпатской области. Осуществлен анализ 5-летнего риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также риска возникновения ИМ и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), риска смерти от ИМ и ОНМК у лиц, заболевших СД 2-го типа в 2006 году и получавших терапию различными ПССП. В исследование не включались больные, не принимавшие медикаментозные сахароснижающие препараты или получавшие комбинацию двух или трех ПССП в 2006-2010 годах. Из анализа были исключены больные, которым после установления диагноза СД 2-го типа в первый год диагностики был назначен инсулин, либо в период наблюдения с 2006 по 2010 годы больные были переведены на инсулин без ПССП. Больные СД 2-го типа, вошедшие в исследование, были разделены на когорты в зависимости от типа получаемой терапии: метформином, глибенкламидом, гликлазидом и глимепиридом.

По данным оперативных списков больных СД Закарпатской области, диагноз СД 2-го типа в 2006 году был установлен у 1745 человек. Из этого числа только диету получали 256 (14,7 %) больных, комбинацию нескольких ПССП — 226 (12,9 %), монотерапию ПССП — 1263 (72,4 %) пациента, из них метформин — 460 (36,4 %), ПСМ — 780 (61,8 %), другие ПССП — 23 (1,8 %). При этом в течение пяти лет (с 2006 по 2010 годы) монотерапию метформином, глибенкламидом, гликлазидом и глимепиридом получали только 994 больных СД 2-го типа, которые и были включены в окончательный анализ. Из 994 больных большинство получали ПСМ (78,5 %). Среди ПСМ чаще всего использовался глибенкламид (46,5 % от всех назначений ПССП). На втором месте по частоте применения был гликлазид (23,7 % от всех ПССП), на третьем — глимепирид (8,2 %). Монотерапия метформином была назначена всего 214 (21,5 %) больным.

Всего из 994 больных СД 2-го типа, включенных в исследуемую когорту, с 2006 по 2010 год умерло 99 человек. Общая выживаемость анализируемой выборки больных СД 2-го типа за этот период составила 89,2 %. Самой высокой она была в группе метформина (95,8 %). Среди больных, получавших ПСМ, самая высокая выживаемость отмечена в группе гликлазида (89,8 %), а самая низкая — у больных, принимавших глимепирид (86,6 %), в группе глибенкламида она составила 88,1 %. Установлено, что относительный риск (ОР) ИМ на гликлазида и глимепириде достоверно не отличался от ОР ИМ на глибенкламиде. Достоверного повышения ОР фатального ИМ у больных, получавших ПСМ, по сравнению с терапией метформином не обнаружено. Внутри группы ПСМ достоверной разницы в ОР фатального ИМ также не выявлено.

Многофакторный анализ, учитывающий одновременное влияние таких факторов, как возраст, пол, наличие стенокардии, существенно не изменил имеющееся достоверное повышение ОР общей смертности,

ОР сердечно-сосудистой смертности, ОР ОНМК, ОР фатального ОНМК и ОР ИМ, выявленное на ПСМ в сравнении с метформином.

Глибенкламид может также назначаться пожилым и мультиморбидным пациентам, этим фактом и объясняется включение глибенкламида в список жизненно важных лекарственных средств ВОЗ (16-я редакция списка от марта 2010 г.). Глибенкламид является единственным представителем группы ПСМ, включенным в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Новые горизонты

Нейропротективный эффект при ишемическом инсульте

СД является одним из сосудистых факторов риска инсульта и значительно отягощает его течение. Как показало исследование UKPDS, поддержание контроля гликемии на фоне интенсивной сахароснижающей терапии уменьшает риск всех макрососудистых диабетических осложнений, в том числе мозгового инсульта. **С другой стороны, относительно недавно были получены данные о том, что некоторые сахароснижающие средства, в частности глибенкламид, обладают специфическими механизмами нейропротекции в условиях острого нарушения мозгового кровообращения.**

В экспериментальных работах, проведенных в период с 2001 по 2006 год, показано, что ишемия клеток центральной нервной системы стимулирует экспрессию на мембранах нейронов неселективных Ca^{2+} и АТФ-зависимых катионных каналов особого типа (NCCa-АТФ). При истощении запасов АТФ повышается проницаемость этих каналов для ионов натрия и молекул воды, что может играть роль в патогенезе отека мозга и повышении летальности. Подобно калиевым АТФ-зависимым каналам β -клеток поджелудочной железы, проницаемость NCCa-АТФ регулируется рецепторами к сульфонилмочевине 1-го типа (SUR1) и может быть заблокирована препаратами класса ПСМ, например глибенкламидом. На модели ишемического инсульта у грызунов инфузии глибенкламида действительно предотвращали расширение зоны инфаркта мозга и снижали смертность в 2 раза.

Гипотеза об улучшении исходов ишемического инсульта у больных СД 2-го типа, которые принимали ПСМ, проверялась в ретроспективном исследовании Н. Kunte и соавторов. Анализировались данные 90 пациентов с инсультом, развившимся на фоне СД 2-го типа, 36 из которых до инсульта и во время госпитализации принимали глибенкламид, глимепирид или глиборнурид. Пациенты, которые получали ПСМ до инсульта, но в силу тяжести состояния и нарушения глотания прекратили их прием после госпитализации, исключались из анализа. После всех исключений анализировались данные 33 пациентов группы ПСМ и 28 — контрольной группы. В результате пациенты, принимавшие ПСМ, на момент выписки имели достоверно лучшие неврологические исходы инсульта

по сравнению с контрольной группой (улучшение по шкале NIHSS более чем на 4 балла или нулевая оценка) и были функционально более независимыми (оценка по модифицированной шкале Ренкина ≤ 2 балла). Динамика гликемии за период стационарного лечения не влияла на исходы инсульта. Прогноз зависел от подтипа инсульта: наилучшие результаты лечения отмечались у пациентов с атеросклеротической окклюзией крупных мозговых артерий или кардиоэмболическим инсультом, в то время как на течение лакунарных (мелкоочаговых) инсультов прием ПСМ после исключения всех остальных факторов практически не влиял. Несмотря на ретроспективность исследования и малый размер выборки, авторы заключили, что прием ПСМ до и во время острой фазы ишемического инсульта у пациентов с СД 2-го типа может улучшать неврологические исходы.

6 февраля 2013 г. исследователи из США K.N. Sheth, W.T. Kimberly, J. Elm и др. на пленарной сессии Международной конференции по инсульту (International Stroke Conference), организованной в Гонолулу (Гавайские острова, США) Американской ассоциацией сердца (American Heart Association) и Американской ассоциацией по инсульту (American Stroke Association), выступили с докладом GAMES (Glyburide Advantage in Malignant Edema and Stroke) Pilot Study («Преимущества глибурида при тяжелых формах отека мозга и инсульта»).

Как известно, тяжелые формы инфаркта характеризуется образованием отека мозга, при котором основным видом терапии остается декомпрессионная трепанация черепа. АТФ-зависимый кальциевый канал, регулируемый рецептором SUR1, блокируется глибуридом — производным сульфонилмочевины, который уменьшает количество мозговой жидкости, что доказано в доклинических моделях обширного инсульта. Первая фаза исследования была завершена без опасных последствий. Авторы предполагают, что экспериментальное изучение RP-1127 (глибурид для инъекций) у пациентов с высоким риском злокачественного инсульта является актуальным и безопасным.

Целью фазы IIа этого проспективного, открытого исследования, которое проводилось в четырех центрах, была оценка безопасности и возможности применения в лечении пациентов с ишемическим инсультом препарата RP-1127 наряду с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) или без него.

В исследование были включены пациенты после диффузно-взвешенной магнитно-резонансной визуализации поражений размерами от 82 до 210 см³. Возраст пациентов составлял от 18 до 80 лет, время от начала симптоматики до введения лекарств не превышало 10 часов. Больные получали RP-1127 в виде длительной инфузии на протяжении 72 часов.

Набор пациентов был завершён в пределах 9,6 мес. Средний объем поражения мозга в начале лечения составлял 102 ± 23 см³. В процессе лечения не наблюда-

лось никаких серьезных неблагоприятных реакций, связанных с лекарственным средством.

Развитие тяжелого отека мозга наблюдалось у 20 % больных по сравнению с 88 % участников с поражением мозга свыше 82 см³ в другом проспективном наблюдательном исследовании. В дальнейшем 8/10 пациентов не нуждались во введении гипертонических и высокомолекулярных растворов (осмотерапии). Среднее увеличение объема ипсилатерального полушария мозга составляло 50 ± 33 см³ по сравнению с $71,5 \pm 27,0$ см³ в группе контроля.

Полученные результаты второй фазы исследования у пациентов с риском тяжелого инфаркта мозга подтверждают безопасность и потенциальную эффективность RP-1127.

Премия Крейцфельда-2010 — признание успеха

Значение глибенкламида, в частности его микроинзированной формы, для мировой диабетологии было по достоинству оценено престижной фармацевтической премией Крейцфельда (H.G. Creutzfeldt Drug Prize), присужденной в июле 2010 г. за разработку препарата Манинил в рамках ежегодного конкурса лекарственных средств, который проводится Институтом им. Г.Г. Крейцфельда (г. Киль, Германия).

Список литературы

1. *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. — P. 837-853.*
2. *Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359, № 15. — P. 1577-1589.*
3. *Selvin E. et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications // Arch. Intern. Med. — 2008. — Vol. 168, № 19. — P. 2070-2080.*
4. *Зилов А.В., Моргунова Т.Б., Терехова А.Л. Частота гипогликемий и сердечно-сосудистых нарушений на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими секретагогами: систематический обзор // Сахарный диабет. — 2010. — № 2.*
5. *Adelaide M. Arruda-Olson Effect of Second-Generation Sulphonylureas on Survival in Patients With Diabetes Mellitus After Myocardial Infarction // Mayo Clin. Proc. — 2009. — Vol. 84, № 1. — P. 28-33.*
6. *Kunte H. et al. Sulphonylureas Improve outcomes in patients with Type 2 diabetes and acute ischemic stroke // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 2526-2530.*
7. *Nicholson W., Bolen S., Witkop C.T., Neale D., Wilson L., Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 113, № 1. — P. 193-205.*

Получено 26.03.13 □